

学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	16D710	氏名	小林 俊博
論文題目	「HDL promotes adiponectin gene expression via the CAMKK/CAMKIV pathway」		

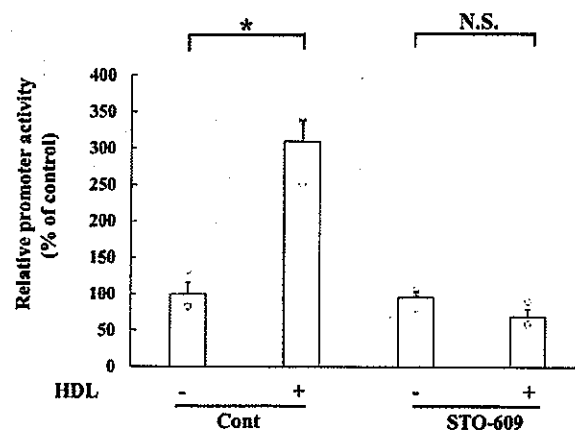
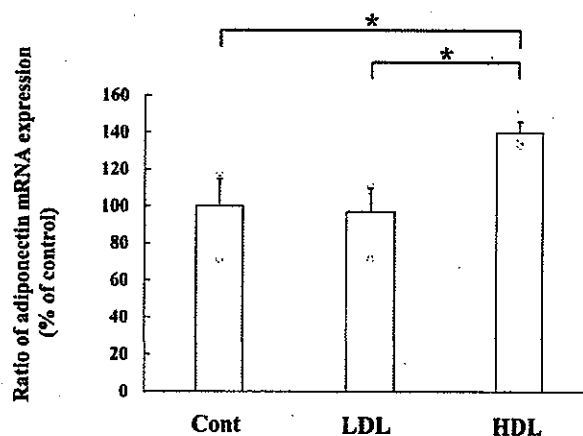
(論文要旨)

アディポネクチン (Adiponectin: APN) は、脂肪細胞から分泌されるアディポカインのひとつで、糖尿病やアテローム性動脈硬化症による病変から人体を保護する役割をもつことが知られている。また、高比重リポタンパク質 (High-density lipoprotein: HDL) は、コレステロールの逆転送系において、末梢組織から余剰コレステロールを回収し肝臓に運ぶ役割を担っており、これによってアテローム性動脈硬化症の進行を抑制する効果を発揮するものと考えられている。このコレステロール転送プロセスにおいて、スカベンジャー受容体クラスBタイプ1 (hSR-BI / CLA-1) は、HDLの受容体として機能していると考えられており、HDLから細胞内へのコレステロール取り込みを促進する。さらに、循環血液中に存在するアディポネクチンのレベルは、HDLコレステロールの血清レベルと正の相関があることも知られている。

このような背景から、本研究では、HDLがhSR-BI / CLA-1を介し、アディポネクチンの遺伝子発現を刺激するかどうか、さらにその刺激がどのシグナル伝達経路を介して起こるのかを検討した。

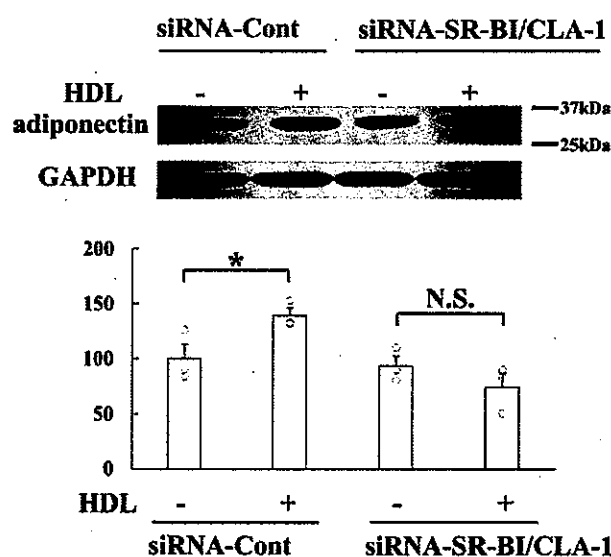
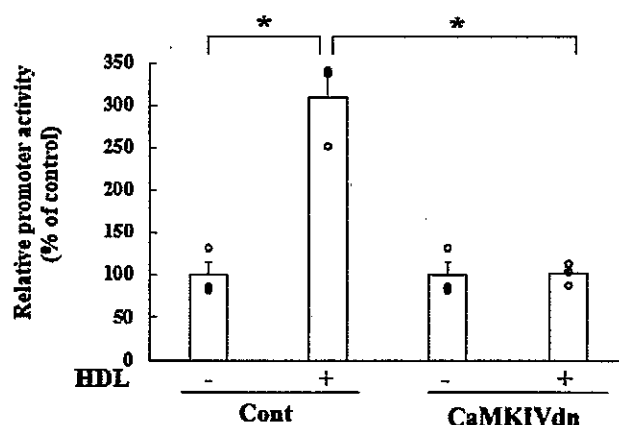
アディポネクチンの発現は、HDLとインキュベートした3T3-L1細胞において、リアルタイムPCRとウェスタンブロットの手法を用いて解析した。またCaMKIV活性は、活性化ループリン酸化 (Thr196残基) の検出によって評価を行い、構成的に活性な形態であるCaMKIVcがアディポネクチンプロモーター活性に及ぼす影響を分析した。

結果、HDLがhSR-BI / CLA-1を介してアディポネクチン遺伝子発現を刺激することが示された。右上図にも示す通り、HDLを用いた場合、同用量のLDLを用いた場合と比較し、有意にアディポネクチン遺伝子発現が刺激されていることがわかった。さらに、HDLが3T3-L1細胞でアディポネクチン遺伝子発現を刺激する際のシグナル伝達経路について調べた結果、CaMKK2の特異的阻害剤であるSTO-609が、HDLによるアディポネクチンの遺伝子発現を妨げることが明らかとなり (右下図)、この結果からCaMKK経路を介してシグナル伝達が行われている可能性が示唆された。



さらにCaMKIVcがアディポネクチン遺伝子の転写活性を増加させる他、CaMKIVドミナントネガティブ変異体がアディポネクチンプロモーター活性に対するHDLの影響をブロックすることも明らかとなった(右上図)。またhSR-BI / CLA-1のノックダウンでも、アディポネクチン遺伝子発現に対するHDLの影響が相殺されることが示された(右下図)。

以上の結果から、HDLがhSR-BI / CLA-1を活性化することによりアディポネクチンの遺伝子発現を刺激しており、その活性化メカニズムのシグナル伝達経路の1つとしてCaMKK / CaMKIV経路が考えられることが示唆された。



掲 載 誌 名	Journal of Molecular Endocrinology Volume 68: Issue 2 Page:89-98		
(公表予定) 掲 載 年 月	2022年 1月	出版社(等) 名	Society for Endocrinology
Peer Review	有 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。