

氏 名	末長 亜矢
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博乙第4065号
学位授与の日付	平成17年 9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	オルトバナデートおよびオカダ酸によるレプチンの細胞内調節と抗レプチン受容体抗体のレプチン様作用に関する研究
論文審査委員	教授 成松 鎮雄 教授 山本 重雄 教授 岡本敬の介

学位論文内容の要旨

肥満遺伝子産物レプチンの細胞内調節が研究された。インスリン様作用とcAMP上昇作用を併せ持つオルトバナデート(バナデート)は、時間・濃度依存的にマウス脂肪組織のレプチン含量減少および分泌抑制作用を示した。これらの作用は、 β_3 -アドレナリン受容体拮抗剤、ブチロノロールやcAMP依存性プロテインキナーゼ(PKA)阻害剤、H-89によって阻害され、さらにプロテアソーム阻害剤、MG-132によってレプチン含量減少作用は抑制された。またバナデートは組織内cAMP量の即時的一過性上昇を示した。バナデート処理脂肪組織より得たプロテアソーム画分は、ATP-ユビキチン化系存在下で [125 I] レプチンの分解を促進したが、これは MG-132 阻害性酵素活性促進によることが示唆された。タンパク質脱リン酸化酵素2Aおよび1型の特異的阻害剤であるオカダ酸(OA)もまたレプチンの脂肪組織内含量を減少させ、OA処理脂肪組織からのプロテアソーム画分も [125 I] レプチンの分解を促進した。しかしながらそのペプチド水解酵素活性促進は認められずバナデートとは作用機構が異なる。抗レプチン受容体抗体は、マウス脂肪組織の脂肪分解を時間・濃度依存的に促進し、cAMPおよびIP₃量の即時的一過性上昇を示した。これらの作用は、H-89、Ca²⁺/カルモジュリン拮抗剤、W-7、Ca²⁺キレーター、quin 2-AM またはホスホリパーゼC阻害剤、ネオマイシンによって共通的にあるいは特異的に阻害された。これらはすべてレプチンと類似した。これらの結果から、バナデートは、cAMP量増加-PKA活性化-プロテアソーム酵素活性上昇一分解系促進、一方OAは、脱リン酸化酵素1型阻害-リン酸化増大-タンパク質分解ターンオーバー促進の過程を経てレプチン分泌抑制あるいは含量減少を示すと思われる。抗レプチン受容体抗体は、レプチン受容体に結合することによってその重合を促進し、細胞内Ca²⁺濃度増加を引き金とするシグナル伝達によってレプチン様の脂肪分解促進作用を示す可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

肥満遺伝子産物レプチンの細胞内調節解明を目的に、オルトバナデート(Va)、オカダ酸(OA)及び抗レプチン受容体抗体のマウス脂肪組織に対する作用を検討した。インスリン様作用とcAMP上昇作用を併せ持つVaは、時間・濃度依存的にマウス脂肪組織のレプチン含量減少および分泌抑制作用を示した。これらの作用は β_3 -アドレナリン受容体拮抗剤ブチラノロールやcAMP依存性プロテインキナーゼ(PKA)阻害剤H-89によって阻害され、さらにプロテアソーム阻害剤MG-132によりレプチン含量減少作用は抑制された。またVaは組織内cAMP量の即時的一過性上昇を示した。Va処理脂肪組織のプロテアソーム画分は、ATP-ユビキチン化系存在下でレプチンの分解を促進したが、これはMG-132阻害酵素活性促進によることが示唆された。タンパク質脱リン酸化酵素2A及び1型の特異的阻害剤であるオカダ酸(OA)もレプチン脂肪組織内含量を減少させ、OA処理脂肪組織のプロテアソーム画分もレプチンの分解を促進したが、ペプチド水解酵素活性促進は認められずVaとは作用機構が異なる。抗レプチン受容体抗体は、マウス脂肪組織の脂肪分解を時間・濃度依存的に促進し、cAMPおよびIP₃量の即時的一過性上昇を示した。これらの作用は、H-89、Ca²⁺/カルモジュリン拮抗剤W-7、Ca²⁺キレーターquin-2-AM、またはホスホリパーゼC阻害剤ネオマイシンによって阻害された。これらの結果から、Vaは、cAMP量増加一PKA活性化一プロテアソーム酵素活性上昇一分解系促進、一方OAは脱リン酸化酵素1型阻害一リン酸化増大一タンパク質分解ターンオーバー促進の過程を経てレプチン分泌抑制あるいは含量減少を示すと思われる。抗レプチン受容体抗体は、レプチン受容体への結合によりその重合を促進し、細胞内Ca²⁺濃度増加を引き金とするシグナル伝達によってレプチン様の脂肪分解促進作用を示す可能性が示唆された。以上の結果並びに考察を纏めた本論文は、博士(薬学)に値するものと判定される。