

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	山本 清子
論文担当者	主 査 鈴木 敬一郎
	副 査 大村谷 昌樹
	副 査 西口 修平
学位論文名	Interplay of adipocyte and hepatocyte : Leptin upregulates hepcidin (脂肪細胞と肝細胞の相互作用：レプチンはヘプシジン増加に関与する)
論文審査の結果の要旨	
<p>レプチンは遺伝性肥満 ob/ob マウスの責任遺伝子がコードする蛋白質として発見された。脂肪組織などから産生され、視床下部に働き摂食抑制やエネルギー消化亢進を誘導する。過去の報告ではレプチンと心血管疾患・自己免疫疾患・肥満・メタボリック症候群・癌・非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) 等の疾患との関連が指摘されている。一方で鉄代謝障害や過剰な鉄により惹起される酸化ストレスもまた、これら疾患の発症・進展に関与する可能性も良く知られている。臨床的にこれらの患者は鉄代謝障害を伴う事がよく知られており基礎的な研究ではレプチンがヘプシジン産生を誘導することが示され、鉄代謝障害に関与する可能性が示唆されるが、レプチン自身が鉄代謝に与えている機序やその影響の詳細は明確にされていない。本研究では ob/ob と db/db マウスを用いてレプチン受容体活性化の直接的な鉄代謝に及ぼす影響を検討した。</p> <p>野生型マウス C57BL6/J, レプチン受容体欠損マウス (db/db), レプチン産生欠損マウス (ob/ob) の 3 群間では ob/ob, db/db マウスは野生型と比較すると血漿レプチンは低値を示し、鉄調節因子である血漿ヘプシジン値も有意な低値を示した。これら ob/ob マウスに遺伝子組み換えレプチンを 2 週間投与する事により血漿ヘプシジン・フェリチン値と肝臓における Hamp mRNA 発現や鉄含有量が有意に増加した。一方でヘプシジン産生に関わる IL-6 には有意な変化はなかった。これらの結果によりレプチンが炎症を介さない機序により肝臓におけるヘプシジンの発現や血漿ヘプシジンを誘導し肝臓での鉄蓄積に関与している可能性が示唆された。更にレプチン投与 ob/ob マウスにおいて肝臓での鉄取り込み蛋白である DMT1・TfR や BMP6 の mRNA 発現亢進が確認された。また肝臓における鉄の含有量はヘプシジン mRNA の発現量と高い正の相関を示し、肝臓におけるヘプシジン mRNA 発現量は BMP6 mRNA の発現量とも正の相関を呈した。これらの結果からレプチンは鉄取り込み蛋白である DMT1・TfR の発現を誘導し肝臓での鉄貯蔵量を増加させ、BMP6 発現を介して肝臓におけるヘプシジン発現に関与している可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、レプチンが鉄代謝にどのように影響を与えているかを示し、メタボリック症候群・NAFLD 患者に伴う鉄代謝障害にレプチンが強く関与している可能性が明らかにしており、今後の疾患研究発展に寄与するものとして期待できる。以上により学位授与に値すると評価した。</p>	