

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
学籍番号	14D744	氏名	福長 健作
論文題目	IGF1 suppresses cholesterol accumulation in the liver of growth hormone deficient mice via the activation of ABCA1		

(論文要旨)

【背景】成長ホルモン(GH)は成人期においても種々の代謝調節に重要な役割をもつ。GH 欠乏では脂質代謝異常や脂肪肝、NAFLD、NASH を発症し、成人成長ホルモン分泌不全症における GH 補充療法により、脂肪肝やNAFLDが改善するとの報告があること等から近年注目されている。一方で、IGF1の肝臓での脂質代謝における詳細なメカニズムは明らかになっていないが、成長ホルモン分泌不全を呈するラットに対して IGF1 を投与することで、GH 同様に NASH が改善したとの報告もあり、IGF1 が脂肪肝や肝臓での脂質代謝に及ぼす影響についても注目されている。ABCA1 は HDL 粒子へのコレステロール efflux を仲介する分子で脂質代謝に重要な役割を果たす。今回、(1)肝臓で IGF-1 が脂質代謝に及ぼす影響について(2)マウスにおいて GH 受容体拮抗薬(Pegvisomant: PEG)により引き起こされる脂肪肝に対する IGF1 補充の効果について検討した。

【方法と結果】ヒト肝癌由来細胞株 HepG2 において western blot 法、real-time PCR 法で検討した所、IGF1 は ABCA1 の蛋白・mRNA 発現を促進した。さらに ABCA1 promoter を reporter gene に遺伝子導入しルシフェラーゼ活性を用いて転写活性を測定したところ、IGF1 は ABCA1 転写活性を促進し、PI3K の特異的阻害剤である LY294002 を用いて PI3-K シグナル伝達経路を阻害すると ABCA1 転写活性の促進は解除された。また、Akt-CA (Constitutively active Akt)や p110 (a subunit of PI3K)を用いると ABCA1 転写活性は有意に上昇し、Akt-DN (dominant-negative mutant of Akt)では IGF1 の効果は抑制された。また、IGF1 は ABCA1 抑制因子である FoxO1 をリン酸化することで核内から細胞質へ誘導された。これらのことより、IGF-1 は PI3-K/Akt/FoxO1 を介して ABCA1 発現を制御している可能性が考えられた。また Oil Red O 染色で HepG2 細胞を染色したところ、IGF1 を投与した細胞では、IGF1 を投与していない細胞よりも脂肪滴がより少なくなり、コレステロール含量を測定したところ、IGF1 は肝細胞でのコレステロール蓄積を減少させた。

またマウス(C57BL/6J)に高脂肪食に加え PEG を投与すると脂肪肝を発症し、PEG+IGF1 を投与すると脂肪肝が改善した。両群を比較すると、PEG+IGF1 群で ABCA1 の発現は増加し、HDL コレステロールは上昇し、中性脂肪は低下傾向を示した。肝臓のコレステロール含量を検討したところ、IGF1

投与群にて肝臓でのコレステロール蓄積を減少させた。

【結論】 IGF1 は PI3-K/Akt/FoxO1 を介して ABCA1 発現を制御し、成長ホルモン分泌不全に伴う脂肪肝の改善に GH とは独立して寄与している可能性がある。

掲載誌名	American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism 第 卷, 第 号		
(公表予定) 掲載年月	平成30年8月21日	出版社(等)名	The American Physiological Society
Peer Review	有		

(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。