

## 学位論文審査の結果の要旨

平成30年11月26日

審査委員	主査	中村隆範		(印)
	副主査	西山成		(印)
	副主査	平野勝也		(印)
願出者	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			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 ・ <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			

## 〔要旨〕

成長ホルモン(GH)欠乏では脂肪肝、NASHを発症し、GH補充療法で改善するとの報告がある。一方、GH分泌不全ラットにIGF1を投与するとGH同様にNASHが改善したとの報告もあり、IGF1が脂質代謝に及ぼす影響が注目されている。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IGF1が脂質代謝に及ぼす影響について(2)マウス脂肪肝に対するIGF1補充の効果について検討した。HepG2において、IGF1はABCA1蛋白・mRNA発現を促進し、ABCA1転写活性を促進した。PI3Kの特異的阻害剤であるLY294002を用いるとABCA1転写活性の促進は解除された。また、Akt-CAやp110を用いるとABCA1転写活性は有意に上昇し、Akt-DNではIGF1の効果は抑制された。IGF1はABCA1抑制因子であるFoxO1をリン酸化して核内から細胞質へ誘導した。以上よりIGF1はPI3K/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GH受容体拮抗薬(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。PEG+IGF1群でABCA1発現は増加し、HDL-Cは上昇し、TGは低下傾向を示した。またIGF1投与群では肝臓でのコレステロール蓄積を減少させた。以上よりIGF1はABCA1を介

してGH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。

26  
中村

本研究に関する学位論文審査委員会は平成30年11月6日に行われた。本研究はIGF1が肝臓においてABCA1発現を制御し、GH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を明らかにしたもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果はGH分泌不全症に関する影響についての新たな知見であるとともに、今後のGH分泌不全症治療に関しても影響を与える可能性を含み、学術的価値は高いと考えられる。委員会の合議により、本論文は博士(医学)の学位論文に十分値するものと判断した。

審査においては

- ・ GHとIGF1の情報伝達経路についてどのような相違点があるか
- ・ 小人症のマウスモデルにおいてのIGF1投与における効果の可能性について
- ・ GH分泌過剰症での肝機能への影響について
- ・ 脂肪肝ではどの種類の脂質が蓄積するか
- ・ GH自体の脂肪肝との関与はどのようなものか
- ・ 肝臓におけるIGF1受容体の発現が少ないことの原因は
- ・ 使用したIGF1のマウスの生理的な濃度はいくらか
- ・ 今回の動物実験での血液採取の時間帯はいつか
- ・ PEGを使用することでGHの濃度はどのように変化するか

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれに対しても明確に返答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲載誌名	American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism 平成30年8月online published		
(公表予定) 掲載年月	2018年 8月	出版社(等)名	The American Physiological Society

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。