

成果報告書＜概要＞

施設・所属：テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンター 氏名：小野寺俊晴

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 3.A4 1 ページでまとめてください。（図表・写真などの貼付を含む、日本語）

（研究課題）代謝臓器における PPAR α の多面的役割

（研究目的）アディポネクチンは主に脂肪細胞から分泌されるタンパク質で、インスリン抵抗性の改善効果や抗動脈硬化作用が知られている。最近知られるようになった新たなアディポネクチンの効果として、膵ベータ細胞の保護効果がある。本研究室においては PANIC-ATTAC マウスという膵ベータ細胞にアポトーシスを誘導するモデルでアディポネクチンを過剰発現させると膵ベータ細胞において、PPAR α が高発現することを見出している。そこで、薬剤依存的 PPAR α 過剰発現マウスモデルを用いて、PPAR α が膵ベータ細胞の保護効果を有するのかどうかを検討した。

（方法）マウス：薬剤依存的 PPAR α 過剰発現マウス（MIP-rtTA TRE-PPAR α トランスジェニックマウス）4ヶ月の高脂肪食の後、2週間のドキシサイクリン投与を行い PPAR α をベータ細胞特異的に過剰発現させ(Fig.1)、PPAR α の膵ベータ細胞への作用を検討した。

Real time PCR, 膵灌流実験

（結果）経口ブドウ糖負荷試験では血漿グルコースレベルには差は認めなかったものの、インスリンレベルの低下を認めた (Fig. 2, 3)。インスリン分泌を評価するアルギニン負荷試験においても過剰発現群においてインスリン分泌の低下を認めた。灌流試験において、リアルタイムのインスリン分泌を評価すると、過剰発現群においてインスリン分泌の低下を認めた (Fig. 4)。膵島を単離して、遺伝子発現を比較すると過剰発現群において、インスリン分泌関連遺伝子、ベータ細胞の分化に関与する転写因子の低下を認めた (Fig. 5)。

（考察）以上の結果より、PPAR α は膵ベータ細胞においてインスリン分泌を低下させることが示された。PPAR α は元来脂質代謝に関連する転写因子である。主にミトコンドリアでのベータ酸化を増加させる作用を有し、低血糖の防止などに働く。しかしながらこれまで、膵ベータ細胞への作用は十分に明らかにされていない。当研究室においては、これまで膵島特異的 PPAR γ 過剰発現においてインスリン分泌が低下することを報告している。これらの結果と一致して、脂質代謝に関連する遺伝子を過剰発現させた場合、膵ベータ細胞の分化を阻害し、インスリン分泌を低下させる可能性がある。

