

**報告者氏名** 齋木厚人

**所属施設名:(留学時)**

The Sahlgrenska Academy at Gothenburg University

**所属施設名:(現在)**

東邦大学医療センター佐倉病院 糖尿病内分泌代謝センター

**留学先の国及び地名:**

Gothenburg, Sweden

**留学先の施設及び所属(部門)の名称:**

Sahlgrenska Center for Cardiovascular and Metabolic Research, Department of Molecular and Clinical Medicine

**指導者名(指導教官名):**

所属責任者:Lena Carlsson 指導教官:Per-Arne Svensson

**留学期間:**

2007年10月～2009年3月

**留学の趣旨・目的:**

私の留学前の主な仕事は、脂肪細胞の分化や発現因子、内臓肥満がもたらすインスリン抵抗性や合併症の発生メカニズムの解明でありましたが、一方で成長ホルモン (GH) と糖脂質代謝の関係や成人 GH 欠損症に見られる内臓脂肪蓄積にも興味をもち、その関連性から食事療法や運動療法によって上昇する血中 GH が肥満患者の内臓脂肪減少に関わることを臨床的に証明してまいりました。今回留学した Gothenburg 大学の研究室は、近年 Microarray を用いた脂肪細胞特異的遺伝子の同定で業績を挙げる一方、GH の研究においても立派な業績があります。今回、GH と糖脂質代謝、インスリンの作用や各種遺伝子発現との関連性などを研究するため、Post-Doctor 研究員として本研究室へ留学するに至りました。

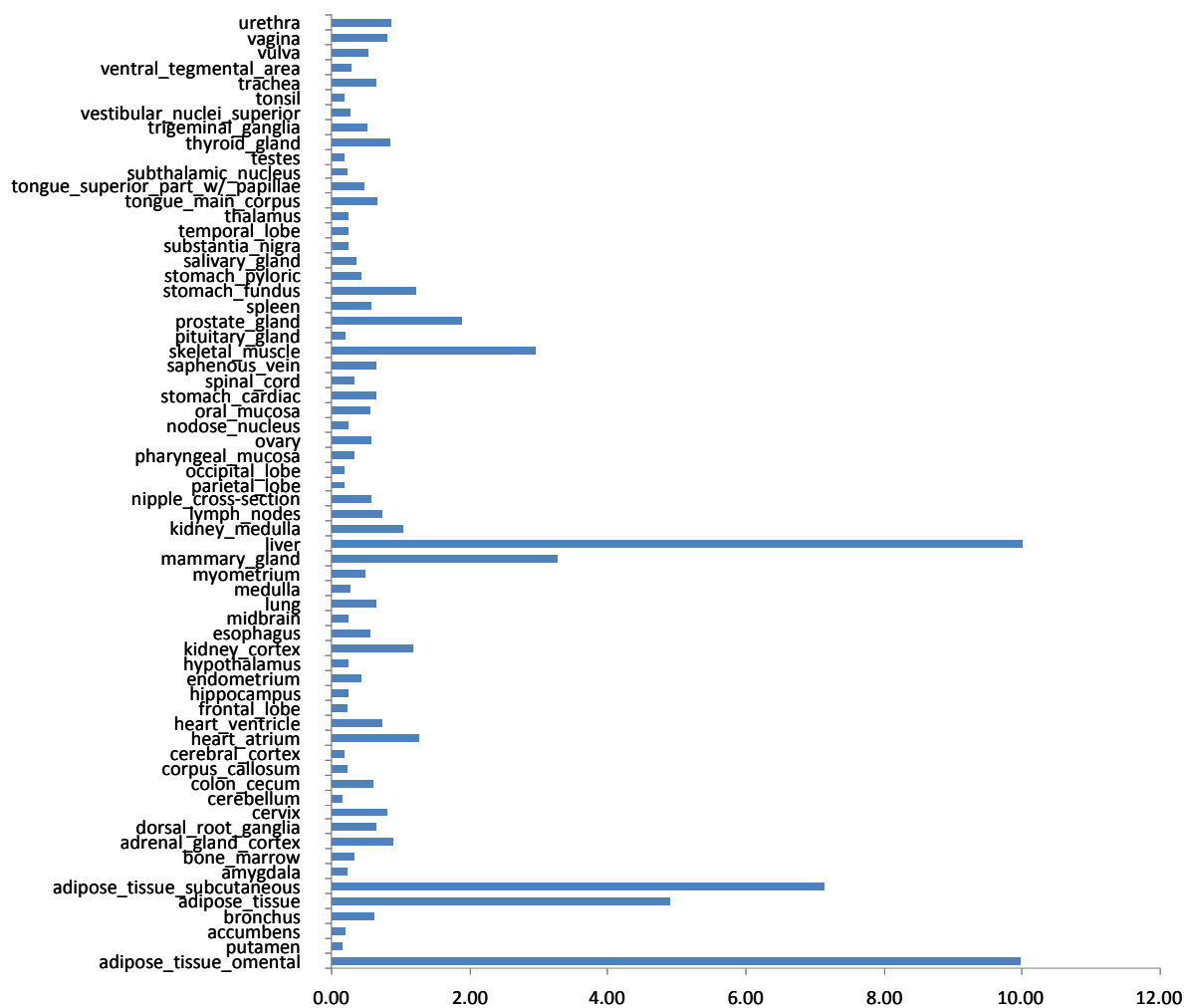
**研究課題:**

- ① 肥満のヒト脂肪組織における成長ホルモン受容体 (GHR) 遺伝子発現の包括的解析
- ② 新しい脂肪細胞特異的遺伝子 Tenomodulin (TNMD) と GHR の関連についての検討

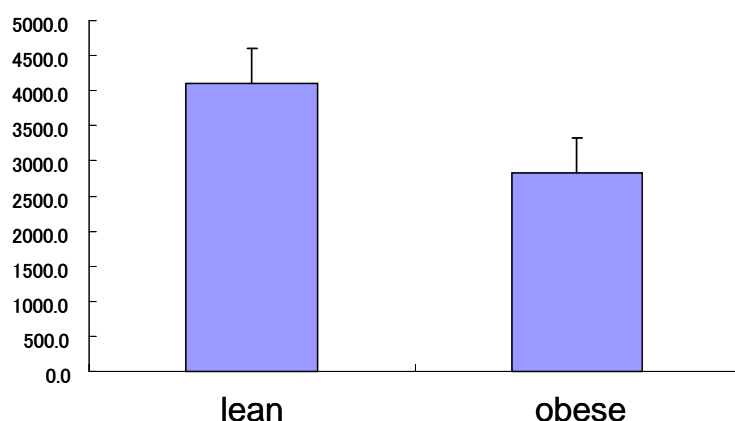
## 研究成果:

### ① 肥満のヒト脂肪組織における GHR 遺伝子発現の包括的解析

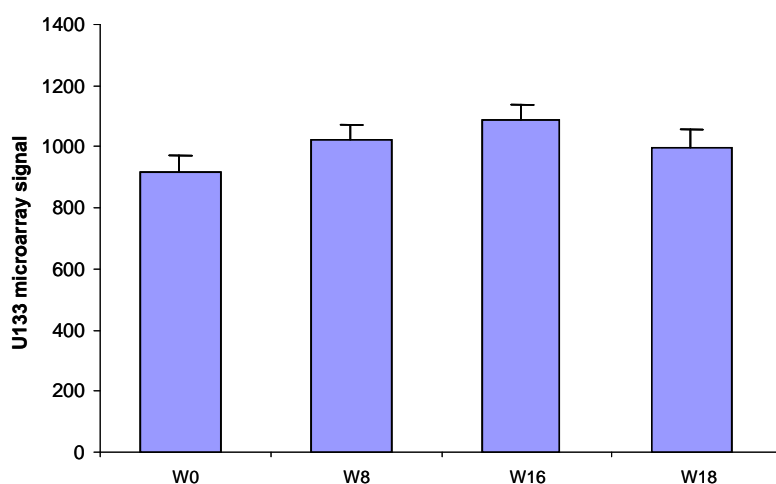
今回、ヒト脂肪組織の GHR 遺伝子が他組織と比較して高く発現しているか、また肥満に関連しているかについて、DNA microarray を用い検討を行ないました。65 組織の GHR 遺伝子を比較検討したところ、GHR 遺伝子は肝と並んで内臓脂肪組織で最も発現が高く、ついで皮下脂肪組織で高いという結果になりました。



BMI が 10 以上解離した同胞 (n=180) から採取した皮下脂肪組織では、やせ症例の GHR 遺伝子発現の方が肥満症例のそれより有意に高いという結果でした ( $p < 0.005$ )。



超低エネルギー食 (VLCD ; 450 kcal/day) を施行した肥満症患者 (n=24) の皮下脂肪組織の GHR 遺伝子は、16 週の時点で 18% の増強を認めました ( $p < 0.05$ )。なお、16~18 週は通常食です。



包括的な解析の結果、ヒト脂肪組織の GHR 遺伝子は他臓器に較べて特に高く、また肥満、脂肪の部位、体重減少に強く影響を受けることが明らかとなりました。

## ② 新しい脂肪細胞特異的遺伝子 TNMD と GHR の関連についての検討

TNMD は血管新生抑制因子として、腱や軟骨などの hypovascular な結合織で発現することが報告されてきましたが、近年 TNMD 遺伝子がヒトの脂肪組織でも発現することが分かってきました。今回、我々が持つ様々な Study population を用い、TNMD 遺伝子を多角的に解析したところ、(1) 脂肪組織 (あるいは分離した脂肪細胞) の TNMD 遺伝子発現は、他組織と比較して著明に高く、(2) 内臓脂肪組織より皮下脂肪組織で高く、(3) やせの症例と比較し肥満症例で 3 倍高く ( $p < 0.0001$ )、(4)

皮下脂肪組織の TNMD 遺伝子は BMI、ウェスト、血圧、中性脂肪、インスリン、HOMA-R、C ペプチドと正相関、HDL-C と逆相関し、多変量解析では BMI のみが独立した予測因子となり、(5) VLCD による減量によって 65%低下 ( $p < 0.0001$ )、という結果でした。よって、本遺伝子が肥満という病態や脂肪組織の中で重要な役割を果たすことが示唆されました。

皮下脂肪組織 ( $n=180$ ) において GHR 遺伝子はこの TNMD 遺伝子と非常に強い負の相関関係 ( $r = -0.608$ ,  $P < 0.0001$ ) にありました。また GHR 遺伝子、脂肪細胞内の中性脂肪合成や脂肪細胞分化に関わる LPL ( $r = 0.548$ ,  $P < 0.0001$ ) や PPAR $\gamma$  ( $r = 0.601$ ,  $P < 0.0001$ ) とは強い正相関の関係に、Leptin とは負の相関関係 ( $r = -0.529$ ,  $P < 0.0001$ ) にありました。

### 研究内容・成果の要点:

脂肪が蓄積する過程では、脂肪細胞の増殖や肥大がみられます。これまでに私は、脂肪細胞は分化する際に中性脂肪を蓄積し、そして肥大化した脂肪細胞は血管新生因子を産生して自らの増殖に必要な血管を供給する、といったメカニズムを持つ可能性を報告してきました。

今回、GH による脂肪分解に関与する GHR 遺伝子発現が、脂肪組織で際立って高く、肥満で低く、減量で増強し、また TNMD 遺伝子発現と逆相関、LPL や PPAR $\gamma$  遺伝子発現と正相関することが明らかとなりました。これにより以下のことが推測されました。

- (1) GHR は肥満という病態や脂肪組織の中で重要な役割を果たす。
- (2) GH による脂肪分解は、肥満になると低下する可能性がある。
- (3) 脂肪細胞が分化促進的、または血管新生促進的な状態のときに、GHR 発現は増加する (GH による脂肪分解が促進する) 可能性がある。

今回の研究で、脂肪細胞の分化、脂肪蓄積、血管新生、脂肪分解が、遺伝子レベルで連携し、制御されている可能性が推測されました。また肥満治療 (食事の栄養素配分比、運動、GH 補充療法) の際に、GH や GHR をどう制御するかが重要であることが示唆されました。

### まとめ(感想及びコメント):

このたびは、成長科学協会からの海外留学助成をいただき、心より感謝しております。おかげさまで、研究業績以外にも素晴らしい財産を得ることができました。

前述の TNMD 遺伝子発現に関する研究は、16th European Congress on Obesity (2008 年 5 月ジュネーブ) と The 2<sup>nd</sup> World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (2008 年 10 月バルセロナ) で発表する機会を得ることができ、後者におきましては” Best Abstract” を受賞することが出来ました。また、先日原著論文として The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism に受理されました。今後はこれを礎とし、TNMD 遺伝子と GH あるいは GHR との関連について、研究を深める所存であります。

今後は、留学で得た経験を生かし、引き続き GH が肥満に関わる病態の解明や、新しい治療の確立に尽力して参ります。