




## 審査結果の要旨

報告番号	甲 第 <b>1168</b> 号	氏名	和田 暢彦
審査担当者	主査	昆野 友昭	
	副主査	鷹野 誠	
	副主査	福本 義弘	
主論文題目： Selective Modulation of Wnt Ligands and Their Receptors in Adipose Tissue by Chronic Hyperadiponectinemia 脂肪組織における慢性高アディポネクチン血症による選択的 Wnt およびその受容体の調節			

### 審査結果の要旨（意見）

本研究は、アディポネクチントランスジェニックマウスと 3T3L1 細胞を用いて、アディポネクチンが脂肪細胞の Wnt 蛋白およびその受容体の発現を選択的に制御することを示し、さらに Wnt シグナルのうち non-canonical 経路を抑制することを証明したものである。脂肪細胞の Wnt シグナルへの作用は、脂肪細胞の分化促進だけでなく、脂肪組織の慢性炎症抑制やインスリン抵抗性の改善に関与すると推定される。本論文はアディポネクチンが Wnt シグナルを制御することを初めて示したものであり、メタボリックシンドロームや 2 型糖尿病の病態の解明と新たな治療法の開発にも寄与しうると考えられる。

### 論文要旨

高アディポネクチン血症を有する遺伝子組み換えマウスは長寿であり、高脂肪餌を与えてもわずかしか寿命が短縮しない。体重には変化がないが、内臓脂肪、皮下脂肪ともに脂肪細胞が小型化しており、全身の慢性炎症反応が抑制されている。そこでアディポネクチンの Wnt シグナルに対する影響をこのトランスジェニックマウスおよび 3T3L1 細胞を用いて Wnt とその受容体の遺伝子発現、Wnt シグナル経路について検討した。脂肪細胞の分化・増殖を促す Wnt5b 遺伝子発現は増加していたが炎症性疾患に関与する Wnt5a 遺伝子の発現は減少し、またシグナル経路である JNK および CaMKII のリン酸化も抑制されていた。これらのアディポネクチンの作用は培養細胞を用いた実験でも濃度依存的に確認された。一方、高脂肪餌で飼育し肥満したマウスでは脂肪組織の Wnt5b 発現が減少していた。したがって、Wnt シグナルの異常が過栄養による脂肪細胞肥大化に関与しており、アディポネクチンは Wnt シグナルを介して脂肪細胞の分化増殖を促進し、小型脂肪細胞を増加させることにより、インスリン抵抗性と慢性炎症反応を改善すると考えられる。