



Title	Study on the role of hypothalamic prostaglandins in the regulation of systemic glucose metabolism [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	李, 明亮
Citation	北海道大学. 博士(獣医学) 甲第14715号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/83334
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	LEE_Ming_Liang_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：Ming-Liang Lee

（李 明亮）

審査委員	主査	教授	乙	黒	兼	一
	副査	教授		稲	波	修
	副査	教授		木	村	和 弘
	副査	助教		戸	田	知 得

学位論文題名

Study on the role of hypothalamic prostaglandins in the regulation of systemic glucose metabolism

（マウスの全身糖代謝調節における視床下部プロスタグランジンの役割に関する研究）

視床下部は食欲、睡眠、体温維持など、動物にとって生命の維持に重要な生理現象の調節に関わる脳部位である。この部位は血糖値の調節にも重要であり、血糖値の増減を感知して、末梢組織の糖利用または肝臓からの糖産生を調節して血糖値を一定に保つ。しかし、肥満した個体では血糖値の恒常性維持機構が無効化され、血糖値が正常に保てなくなる。そこでこの脳内における血糖値の恒常性維持機構を明らかにし、肥満動物でどのような機構の変化が起こるのか明らかにするため、C57BLマウスを用いて細胞膜リン脂質の変化、特にアラキドン酸代謝物であるプロスタグランジン(PG)類の産生に着目して解析した。

マウスにグルコースを投与し、視床下部の細胞膜リン脂質をイメージング質量分析器で同定・定量したところ、腹内側核および弓状核において phosphatidylinositol (PI, 18:0/20:4)、PI (18:1/20:4) および phosphatidyl-ethanolamine (PE, 18:0/20:4) が生理食塩水投与群と比べて有意に低下し、アラキドン酸 (20:4) が選択的に遊離していることが示唆された。さらに高速液体クロマトグラフィー質量分析器による PG 類解析により 6-keto-PGF_{1α}、PGD₂ および PGE₂ が有意に増加することが明らかになった。次にアラキドン酸カスケード代謝酵素阻害剤存在下でグルコース負荷試験を行うと阻害剤投与群は溶媒投与群よりも血糖値が増加した。さらに Sf1 分子を発現する神経細胞特異的に細胞質型 phospholipase A₂ (cPLA₂) をノックダウンさせると骨格筋のインスリン感受性および糖取り込みが低下した。加えてこ

これらの阻害因子は、グルコースによる神経活性化の指標である c-Fos の増加のうち腹内側核でのみ抑制作用が確認された。従って、腹内側核神経の cPLA₂ は骨格筋の糖代謝に重要な役割を持つことが示唆された。

次に、脂肪含量の高い餌（高脂肪食）を 8 週間マウスに与えたところ、弓状核におけるアラキドン酸、オレイン酸またはステアリン酸の含有量が通常食群に比べ有意に増加した。一方、高脂肪食は腹内側核および弓状核において PI (18:0/20:4) などのアラキドン酸含有リン脂質量を低下させた。また、高脂肪食飼育群の視床下部において PGD₂ などの PG 類が通常食群よりも増加した。しかし、肥満マウスにグルコースを投与すると c-Fos の発現増加は起こらなかった。上記の神経特異的 cPLA₂ ノックダウンマウスと対照マウスを高脂肪食で飼育し比較したところ、両者の体重や脂肪組織重量には差はなかった。しかし、cPLA₂ 抑制マウスでは対照マウスに比べ肝臓のインスリン感受性が亢進しており、肥満状態であっても腹内側核の腹外側部および弓状核でグルコース投与による c-Fos の増加反応が見られた。一方、肥満した対照マウスでは腹内側核および弓状核のミクログリアのサイズが大きくなり、炎症反応を起こしていることが示めされ、cPLA₂ ノックダウンマウスでは高脂肪食によるミクログリアの活性化が抑制されたと考えられた。従って、食事誘導性肥満は cPLA₂ を介して視床下部の PG 生成を増加し炎症を誘導すること、その炎症が視床下部による血糖値感知機構を低下させ、肝臓のインスリン感受性を低下させると考えられた。

以上のように本研究は、マウスにおいて視床下部の PG 生成は通常食下では血糖値の感知に必要であり、骨格筋のインスリン感受性を増加する。一方で、高脂肪食飼育においては PG 生成によって視床下部領域に炎症が引き起こされ、視床下部による血糖値の感知が低下して、肝臓のインスリン感受性を低下させることを明らかにした。本研究は、マウスの全身糖代謝調節における視床下部 PG の役割を明らかにしたものであり、哺乳動物の代謝学、内分泌学や神経科学、糖尿病学、病態生理学のみならず、多くの分野に大きなインパクトを与え、各分野の進展に貢献が大である。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Ming-Liang Lee (李 明亮) 氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。