HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ステロイドホルモンによる生理的状態および肥満病態における代謝制御機構の解明［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	柴山, 惟
Description	配架番号：2696
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14954号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85817
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SHIBAYAMA_Yui_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　柴山　惟

	主査	教授	神谷　温之
審査担当者	副査	教授	渡邉　雅彦
	副査	准教授	工藤　正尊

学 位 論 文 題 名

ステロイドホルモンによる生理的状態および肥満病態における
代謝制御機構の解明
(Novel insights into steroid hormone induced nuclear receptor transcriptional activity
in physiology and in obesity)

申請者が行った２つの研究について、まず第一部として Class 3 PI3K (Class 3 phosphoinositide 3-kinase)によるグルココルチコイド受容体（GR）シグナル制御についての研究、第二部として原発性アルドステロン症（PA）患者における内臓脂肪量と血漿アルドステロン濃度の関連について発表した。まず第一部では、Class 3 PI3K が GR シグナル制御をするかについて、Class 3 PI3K 肝臓特異的ノックアウト（LKO）マウスでは GR ターゲット遺伝子および核内の GR 蛋白およびリン酸化 GR 蛋白発現が低下し、また Class 1 PI3K が活性化されることでリン酸化 Akt が増加し、リン酸化 GSK3β が増加することで GR リン酸化が阻害されている可能性を示した。同様にリン酸化 Akt の増加とリン酸化 MDM2 の増加により GR のユビキチン化を促進しプロテアソームによる GR の分解が亢進している可能性を示し、Class 3 PI3K が GR シグナルの上流で作用し栄養調整に寄与していることを結論とした。第二部では、過剰な内臓脂肪がアルドステロン分泌を促進する可能性が示されていることから、原発性アルドステロン症患者において内臓脂肪量とアルドステロンの関連を検討することを目的とした。PA をアルドステロン産生腺腫（APA）と特発性アルドステロン症（IHA）の 2 病型に分類し、CT で評価した内臓脂肪面積と内臓脂肪率と血漿アルドステロン濃度の相関関係を検討した。IHA においてのみ内臓脂肪面積、内臓脂肪率と血漿アルドステロン濃度の相関関係を認めた。IHA においては過剰な内臓脂肪が血漿アルドステロン濃度高値をもたらしていると結論とした。

審査にあたり、まず副査の渡邉雅彦教授から、Class 3 PI3K LKO マウスの肝臓において GR 蛋白とリン酸化 GR 蛋白がともに低下しているが、リン酸化 GR の相対的変化の理由に関する質問があり、申請者はリン酸化 GR の絶対値の低下が主因であると回答した。また Class 3 PI3K LKO マウスの gene ontology の結果とリアルタイム PCR 法による遺伝子発現の相違について質問があり、差がなかったと回答した。APA と IHA ではアルドステロンの絶対値が異なるが APA では高アル

ドステロン下で内臓脂肪量と相関がみられなかった理由についての質問があり、APA と IHA ではアルドステロンに暴露されている期間が異なることが関与する可能性があると回答した。さらに生体内における脂肪と副腎との相互のクロストークによる皮下脂肪と内臓脂肪の違いと病態への関与についての質問があり、脂肪組織の違いによる液性因子の影響が考えられると回答した。ついで副査の工藤正尊准教授からは当初のタイトルの「解明」との表現はふさわしくないと指摘があった。また本研究テーマに至った経緯の質問があり、本研究を実施した研究室が専門とする Class 3 PI3K と GR シグナルの関連をテーマとしたとの返答があった。また実験材料としてマウスの肝臓全体を対象としているのかとの質問があり、肝臓全体で検討したと回答した。ウエスタンブロット法の標準化に β-catenin を用いているが、GSK3β あるいは GR への影響はないのかとの質問があった。これに対し、β-catenin および Lamin A/C のうちノーマライザーとして適していると考えられた β-catenin を用いたが、完全に影響がないかについては不明であると回答した。今後の展開として細胞レベルでの実験の可能性について質問があり、細胞実験としては primary hepatocyte を用いた実験を検討しているとの返答があった。最後に主査の神谷温之教授からは第一部について Class 3 PI3K 肝臓特異的ノックアウトマウスの作成方法についての質問があり、Alb-Cre により Class 3 PI3K の制御因子である Vps15 をノックアウトし作成したと回答した。肝臓の粉末の合成方法についての質問があり、マウスから摘出した肝臓を液体窒素に入れ凍結させた後に粉末状にしたものであると回答した。

この論文は、Class 3 PI3K (Class 3 phosphoinositide 3-kinase)によるグルココルチコイド受容体（GR）シグナル制御について明らかとし、また原発性アルドステロン症患者における内臓脂肪量と血漿アルドステロン濃度の関連を示した点において高く評価され、今後のステロイドホルモンによる代謝制御機構に関する研究分野に大きく貢献することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。