

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 口 甲口保 乙 口 乙口保 口 修	第 492 号	氏 名 比嘉 佳基
審 査 委 員	主 査 湯本 浩通 副 査 馬場 麻人 副 査 三好 圭子		

題 目

The Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Suppresses Adipogenesis and Activates Nrf2  
 (キサンチンオキシダーゼ阻害薬febuxostatはNrf2を活性化し脂肪細胞分化を抑制する)

要 旨

肥満は健康上の重大な問題であり、内臓脂肪の蓄積はメタボリックシンドロームや全身の酸化ストレスと深く関わっている。メタボリックシンドローム患者は歯周病罹患率が高く、歯科領域においてもメタボリックシンドロームの予防や治療は重要である。本論文では、Keap1-Nrf2 軸を介した活性酸素種 (ROS) 制御に着目し、脂肪細胞分化に対する febuxostat (febu)の効果を検討した。高脂肪食負荷や卵巣摘出した肥満モデルマウスでは内臓・皮下脂肪の著しい蓄積と著明な体重増加を認め、内臓脂肪細胞が肥大したが、febu の投与により抑制された。In vitro 実験により、febu は脂肪細胞分化と脂肪分化マーカーの発現を抑制した。脂肪前駆細胞は、分化誘導直後より Xanthine Oxidase (XO)を発現し、脂肪細胞分化は抗酸化剤 NAC により抑制されたが、過酸化水素での酸化ストレス負荷により促進したことから脂肪分化への ROS の関与が考えられた。Nrf2 ノックダウンにより、脂肪前駆細胞は著明な脂肪細胞分化を認めたが、Nrf2 活性化薬(オマベロキシロン)添加により脂肪細胞分化が抑制されたことから、Nrf2 は脂肪分化の負の制御因子であることが示唆された。脂肪前駆細胞への Omaveloxolone (Omav)や febu を添加直後に Nrf2 が核内移行し、その標的遺伝子発現が上昇したことから、febu は Nrf2 活性化薬としての機能を有することが示唆された。さらに脂肪前駆細胞に Omav や febu を添加すると Keap1 が分解されたことから、febu による Nrf2 核移行誘導機序は Keap1 の分解促進による可能性が考えられ、この現象は前骨芽細胞でも認められた。以上の結果より febu は、脂肪分化過程で Nrf2 核移行を直接誘導して抗酸化遺伝子の転写を促進することで、脂肪細胞分化過程で生じる ROS を抑制することが示唆された。Nrf2 の多岐にわたる機能を考慮すると、febu は今後、酸化還元代謝の歪みやタンパク質恒常性、炎症、癌など幅広い生理的、病的な状態における効果が期待される。

以上より、本研究は医療全体の発展に寄与するものであり、申請者は当該分野における学識と研究能力を有していると評価し、博士(歯学)の学位の授与に相応しいと判断した。