

学 位 論 文 要 旨

氏名 魏 会兴

論 文 題 目

A clinical approach to brown adipose tissue in the para-aortic area of the human thorax




(ヒト胸部大動脈周囲の褐色脂肪組織の機能的特性)

要 旨




【緒言】ヒト褐色脂肪組織 (brown adipose tissue : BAT) はエネルギー基質を用いて体温恒常性維持などの重要な生理機能を担う。この褐色脂肪組織は、放射性同位体ブドウ糖アナログ (^{18}F -FDG) を用いた核医学的画像診断学的手法 (positron-emission tomography and computed tomography: PET-CT) で、主に胸部 (鎖骨下動脈周囲及び/または後縦隔) 及び頸部 (内頸動脈周囲など) においてブドウ糖高利用領域として検出される。特に鎖骨下動脈周囲の褐色脂肪組織等の検出頻度には、性別、年齢、外気温、体格、交感神経活動および生理活性物質などの深い関与が指摘されている。一方で、後縦隔領域の褐色脂肪組織でもブドウ糖高利用領域が検出されるが、その検出頻度、検出条件、解剖学的構造、免疫組織化学的特性について不明な点が多い。今回、その後縦隔褐色脂肪組織の糖利用能調節因子および解剖学的特性について解析した。

【研究対象及び方法】対象として、PET-CT 検査を受けた日本人健常成人 1550 名のうち褐色脂肪組織が検出された 56 名について、性別、年齢、体格、検査時平均外気温などの褐色脂肪組織検出頻度、

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第547号	氏名	魏 会 興
審査委員会委員	主査氏名	石崎 敏 理	
	副査氏名	高橋 尚 秀	
	副査氏名	次井 博 文	
<p>論文題目 A clinical approach to brown adipose tissue in the para-aortic area of the human thorax (ヒト胸部大動脈周囲の褐色脂肪組織の機能的特性)</p> <p>論文掲載雑誌名 PLOS ONE</p> <p>論文要旨 脂肪細胞は、細胞質に脂肪滴を有している細胞で、単胞性脂肪細胞（白色脂肪細胞）と多胞性脂肪細胞（褐色脂肪細胞）に分類される。そのうち褐色脂肪細胞には中小の脂肪滴が多数あり、脂肪を燃焼して熱を産生する。褐色脂肪細胞は首や肩甲骨のまわりなど、体のごく一部に存在するが、成長するにつれて減少していく。褐色脂肪細胞ではエネルギー基質を用い体温恒常性維持など生理的に重要な機能を担うことに加え、最近の研究によりヒト成人にも褐色脂肪細胞が存在することが報告されている。本研究では、褐色脂肪組織のブドウ糖高利用特性を活かし、核医学的画像診断学的手法（PET-CT）により、成人健常者の褐色脂肪組織の存在を確認し、糖利用能調節因子および解剖的特性について解析した。</p> <p>日本人健常者 1550名のPET-CTを用いた解析の結果、そのうち56名でブドウ糖高利用領域が検出され、その検出領域の多くは縦隔部分であった。ついで、8名の系統解剖検体を用い、PET-CTによりブドウ糖高利用領域として検出された領域の血管と神経支配について検討した。その結果、検出領域の組織は、支配動静脈・自律神経を有し、被覆された充実性軟部組織として胸部大動脈周囲に存在が確認された。さらに、78例の病理解剖検体より採取した傍胸部大動脈領域の組織を対象に免疫組織染色により脂肪組織の機能および構造上の特性について検討した。脱共役タンパク質の中で特に褐色脂肪細胞に存在することが報告されているUCP1に対する抗体を用いた免疫組織染色を行ったところ、UCP1陽性細胞が検出されたことから、採取した組織中に確かに褐色脂肪細胞が含まれていることが確認した。加えて、この組織ではカテコールアミン産生に関わるチロシン水酸化酵素(TH)および小胞アセチルコリン輸送体(VAChT)の発現を検出したことから、この組織が交感・副交感神経の支配を受けていることが示唆された。UCP1陽性細胞を対象に細胞の空胞領域について観察したところ、加齢に伴い褐色脂肪組織細胞における空胞領域の増加とUCP1陽性領域の減少を有意に認めた。これらの結果から、成人においても胸部大動脈周囲に褐色脂肪組織が存在し、交感・副交感神経支配を受けていることが判明し、その褐色脂肪組織は加齢に伴い、糖利用能が減少していくことが示唆された。</p> <p>本研究は成人における褐色脂肪細胞の検出方法を示し、さらに存在領域が傍胸部大動脈周囲であることから体温恒常性維持に重要な作動器官の1つであることを見出した。また加齢に伴い細胞内脂肪蓄積と糖利用能が減少を示唆する知見を得たものであり、今後の肥満の予防や治療の観点で極めて重要である。このため審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判断した。</p>			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 ①・論	第547号	氏名	魏 会 興
審査委員会委員		主査氏名	江崎 敏 理 
		副査氏名	高橋 尚 吾 
		副査氏名	丸井 博 文 
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査員から研究の目的、方法、結果、考察等について以下の質疑を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 白色脂肪細胞を褐色脂肪細胞に変換する刺激に“irisin”が挙げられているが、これはどのような物質か。 2. UCP1の機能は酸化的リン酸化の脱共役、すなわちATP合成ではなく熱産生であるが、他のUCP (UCP-2やUCP-3)の機能も同じか。 3. Table 1で、男性においては、none(sにもmにも褐色脂肪組織が認められない)群では体格指数(BMI)が24.1と高い。これは少なくとも男性においては肥満があると褐色脂肪組織が検出されにくいとの理解でよいか。 4. 肥満やメタボリック症候群患者では、褐色脂肪細胞の形態が多房性を示すものより単房性を示すものの方が多くなると考えてよいか。 5. 褐色脂肪細胞において、単房性細胞は多房性細胞よりアディポネクチンの分泌能が減少するのか。 6. 副交感神経は褐色脂肪組織の発現や褐色脂肪細胞の形態にどのような効果を及ぼすのか。 7. 寒冷地に居住する人と温暖地に居住する人の間で褐色脂肪組織の違いがあるという報告はあるか。 8. 褐色脂肪細胞の量および形態、UCP-1の発現に性ホルモンは関与するのか。 9. BATは加齢とともに退小、消失すると述べたが、剖検例では、後縦隔BATはすべての例で認められたのか。 10. 系統解剖及び病理解剖例におけるBATの同定頻度に比し、PET-CTによるBAT検出頻度が3.6%と非常に低い理由はなぜか。 11. BAT検出頻度の低いPET-CTのデータを細分化し、性、年齢、体系との因子との因果関係を分析しているが、検出頻度が3.6%と低いデータに信頼性や再現性があるのか。 12. Multilocular, Paucilocular, Unilocular,の径庭変化は、組織全体の全細胞で生じてゆくのか、それとも、それぞれの形態の細胞が混在し加齢とともにPaucilocular, Unilocular,の割合が増加してゆくのか。 13. Unilocular,からMultilocular, Paucilocularへの、逆の変化は、外部温度の低下や交感神経活動で実際に起こり得るのか。 14. 鎖骨下動脈周囲のBATと後縦隔BATでは機能が異なるのか。機能は同じだが、生体内のレギュレーションシステムが異なるとの考察でよいか。 15. 国籍により成人での褐色脂肪組織の存在部位、存在量に差があるのか。 16. 褐色脂肪組織の起源について 17. 本研究の今後の展望について <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査員の合議の結果、申請者は学位有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。