

# 30amF-607

インスリン抵抗性自然発症マウスの脂肪肝発症における PPAR $\gamma$  の関与

○佐藤 聖<sup>1</sup>, 今井 志織<sup>1</sup>, 賀川 義之<sup>1</sup>, 前田 利男<sup>1</sup> (<sup>1</sup>静岡県大薬)

【目的】 Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )は、肝への脂肪取り込みに関与する因子であり、その過剰発現は脂肪肝発症の原因となることが指摘されている。我々は、通常飼育で加齢により糖尿病症状を呈するマウス(ddY-H 系:H 系)とその症状を示さないマウス(ddY-L 系:L 系)を系統分離した。H 系マウスでは、早期から肝の triglyceride (TG)量の増加がみられ、9 週齢で脂肪肝を発症する。H 系マウスでは肝 PPAR $\gamma$  の発現増加が認められることから、その増加が脂肪肝発症の原因であると推測される。そこで、本研究では H 系マウスにおける脂肪肝発症と肝 PPAR $\gamma$  発現増加との関連性を明らかにする目的で、PPAR $\gamma$  の特異的なりガンドである pioglitazone をマウスに投与し、その影響を検討した。【方法】我々のコロニーで繁殖し、4 週齢で離乳した H マウスと L 系マウスを 9 週齢から 6 週間 pioglitazone (9mg/kg/day) 添加標準粉末飼料で飼育し、耐糖能、肝 TG 量を測定した。また、肝の脂質代謝に関わる因子の mRNA 発現を RT-PCR により解析した。【結果および考察】標準粉末飼料で 6 週間飼育した H 系マウスでは、耐糖能の低下および肝 TG の蓄積がみられた。Pioglitazone の投与は耐糖能に影響を及ぼさなかったが、肝 TG 蓄積が一層増加し、脂肪肝が増悪化された。一方、pioglitazone の投与は L 系マウスの耐糖能および肝 TG 量に影響しなかった。H 系マウスの肝 PPAR $\gamma$  の mRNA 発現に pioglitazone の影響は認められなかったが、PPAR $\gamma$  の標的遺伝子で肝への脂肪の取り込みや蓄積を促進する fatty acid translocase (CD36)、stearyl-CoA desaturase 1 (SCD1)、fat-specific protein27 (FSP27)の mRNA 発現増加がみられた。このことから H 系マウスでは、肝における PPAR $\gamma$  の高発現が脂肪肝発症に深く関わっていることが示唆された。