論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊁ 第　　号	氏　名	山　本　博　之

論文審査担当者　　主　査　薬理学　安　井　正　人
内科学　伊　藤　　裕　　分子生物学　塩　見　春　彦
先端医科学　佐　谷　秀　行
学力確認担当者：岡野　栄之　　審査委員長：伊藤　　裕
試問日：平成２７年　４月　８日

（論文審査の要旨）

論文題名：Dynamic subcellular localization of aquaporin-7 in white adipocytes
（白色脂肪細胞におけるアクアポリン７の細胞内局在の解析）

Aquaporin 7（AQP7）は脂肪細胞に発現し肥満やメタボリック症候群との関連が指摘されているが、その分子機序に関しては依然不明な点が多い。本研究ではトリクロロ酢酸による固定法や免疫組織染色法の最適化およびライブイメージングの併用により、白色脂肪細胞におけるAQP7の局在を確定し、脂肪分解の過程で細胞膜から内膜系への局在変化を明らかにした。さらに脂肪分解の過程でAQP7は脂肪滴関連分子として知られているcomparative gene identification-58（CGI-58）の制御下にあることを発見した。従ってCGI-58にはadipose tissue triglyceride lipase（ATGL）活性を上昇させる役割に加え、AQP7を脂肪滴周辺に局在化させる役割があると示唆された。また、仮説としてAQP7が脂肪滴から細胞質へのグリセロールの物質移動に関与する可能性が示された。

審査では、複数の委員より、観察されたAQP7の内在化は本当に細胞膜のAQP7由来なのか、新たに合成されたものの可能性はないのかについて問われた。この質問に対しては、現状の結果のみからは断定は難しいが、複数の実験系でも再現されていること、ライブイメージングでは脂肪滴周辺にAQP7のシグナルが出現する一方で細胞膜のシグナルの減少がみられることより、内在化の可能性が一番高いと回答された。さらにそのメカニズムについても質問された。これに対し、AQP7のC末端に候補部位が存在することよりリン酸化と推測されると回答された。次に、脂肪滴周辺に局在するAQP7の機能について質問された。まだ仮説段階ではあるが、脂肪分解の過程で大量に放出されるグリセロールを脂肪滴の内部から細胞質に向けてすみやかに移動させることであり、その結果より効率的に脂肪分解が進み、血中へのグリセロールの放出が促進されうると回答された。さらにcoherent anti-Stokes Raman scattering（CARS）顕微鏡による脂肪滴の観察法について質問されたが、本研究ではCH_2モードを利用した観察法で、CH_2結合が非常に高密度に存在する脂肪滴は観察対象として有用であること、この方法により蛍光染色することなく脂肪滴のライブイメージングが可能であると回答された。最後に、成人の脂肪細胞は脂肪滴が充満している状態だが、この状態でのAQP7の役割と本研究との関連性について質問された。これに対して、既に脂肪滴が充満している生後５日目のマウスの免疫組織染色像でもAQP7の内在化が観察され、同様のメカニズムの存在が考えられると回答された。

以上のように、本研究には検討すべき課題を残すものの、AQP7の局在を明らかにしたこと、その調節機構について新たな知見をもたらした点で有意義な研究と評価された。