

氏 名 <sup>かどたに</sup> 角谷 <sup>あきと</sup> 亮人

学位の種類 博士 (医学)

学位授与年月日 平成 21 年 9 月 9 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項

最終学歴

学位論文題目 Different impacts of saturated and unsaturated free fatty acids  
on COX-2 expression in C2C12 myotubes

(飽和及び不飽和脂肪酸が C2C12 筋管細胞の COX-2 発現に及ぼす様々な効果)

論文審査委員 主査 教授 片桐 秀樹  
教授 永富 良一 教授 宮田 敏男

## 論文内容要旨

**Objective:** In skeletal muscle, saturated free fatty acids (FFAs) act as pro-inflammatory stimuli, and cyclooxygenase-2 (COX-2) is a pro-inflammatory enzyme contributing to prostaglandin production. However, little is known about the regulation of COX-2 expression and its response to FFAs in skeletal muscle. Herein, we examined the effects of saturated and unsaturated FFAs on COX-2 expression in C2C12 myotubes as a skeletal muscle model.

**Research design and methods:** We evaluated the effects of FFAs on COX-2 expression in myotubes by Western blot analysis and quantitative RT-PCR, and we next analyzed the mechanism underlying FFA-induced COX-2 expression by pharmacological inhibition of intracellular signals.

**Results:** Exposure of myotubes to saturated FFAs (palmitate, stearate), but not to unsaturated FFAs (palmitoleate, oleate, linoleate), led to a slow-onset induction of COX-2 expression and subsequent prostaglandin E2 production via mechanisms involving p38 MAPK and NF- $\kappa$ B, but not PKC $\theta$ . Importantly, unsaturated FFAs appeared to effectively antagonize the palmitate-induced COX-2 expression with markedly different potencies (linoleate > oleate > palmitoleate), being highly associated with the suppressive profile of each unsaturated FFA towards palmitate-evoked intracellular signals including p38, JNK, Erk1/2 MAPKs and PKC $\theta$ . In addition, our data suggest little involvement of mitochondrial oxidative stress and PPARs in the regulation of COX-2 expression.

**Conclusion:** Our data provide a novel insight into the molecular mechanisms responsible for the FFA-induced COX-2 expression in skeletal muscle, and raise the possibility that COX-2

expression may play an important role in the inflammation caused by elevated free fatty acids, for example, in the diabetic state.

## 審査結果の要旨

博士論文題名 Different impacts of saturated and unsaturated free fatty acids on COX-2 expression in C2C12 myotubes (飽和及び不飽和脂肪酸が C2C12 筋管細胞の COX-2 発現に及ぼす様々な効果)

所属専攻・分野名 ..... 専攻 ..... 再生治療開分野

氏名 ..... 角谷 亮人

第一次審査では、「丹念に条件検討が行われ、得られた知見にも十分新規性があり、学位授与に値する論文である。ただし論文として不十分な点があるので、下記の留意すべき点にしたがって修正が必要である。」との意見書のコメントであった。

今回の修正論文では、審査会・意見書で指摘された留意すべき点に従い、構成や内容は適切に修正され、また十分な考察がなされている。このため、学位授与が適切と考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。

### 学力確認結果の要旨

平成2/年 8 月 28 日、審査委員出席のもとに、学力確認のための試問を行った結果、本人は医学に関する十分な学力と研究指導能力を有することを確認した。

なお、英学術論文に対する理解力から見て、外国語に対する学力も十分であることを認めた。