

(続紙 1)

京都大学	博士 (薬科学)	氏名	史俊峰
論文題目	The lipid sensor Ffar4 regulates muscle-based diet-induced thermogenesis (脂肪センサーFfar4の筋肉における食事誘導性熱産生に関するメカニズムの研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>肥満は糖尿病、心臓疾患等の疾患のリスクファクターである。エネルギーの摂取と消費の間の不均衡により肥満は引き起こされるが、このエネルギー消費は主に基礎代謝量、身体活動および適応性熱産生の3種類から構成されている。以前の研究では、脂肪酸センサー/ Gタンパク質共役型の遊離脂肪酸受容体であるFfar4が、基礎代謝量に関与し、食餌誘導性肥満の進行に重要な役割を果たすことが報告されている。マウス基礎代謝量に関しては、骨格筋の寄与が臓器中で最も大きいことが知られており、Ffar4の個体レベルの代謝恒常性への寄与を明らかにするためには、骨格筋での検討が必要である。この目的のために、申請者は遺伝子発現プロファイル解析と組織学的解析を用いて、Ffar4の食餌性代謝変化に対する役割と骨格筋との関連を検討し(第一章)、更に、申請者の発現プロファイルデータに加えてデータベースに登録された多数のデータを系統的に比較することで、骨格筋におけるFfar4を介する食餌性代謝変化のメカニズムを明らかにした(第二章)。</p>			
第一章：食餌性代謝変化におけるFfar4の役割と骨格筋の寄与			
<p>Ffar4による食餌性代謝変化と骨格筋の関連性を検討するため、高脂肪食餌(HFD)負荷したFfar4欠損マウスの骨格筋の遺伝子発現プロファイルを解析した。主成分分析により、HFD負荷野生型とHFD負荷Ffar4欠損マウスの間の発現プロファイルの変化が見出された。この発現差異に関連する生理変化を検討するため、変動遺伝子群に対して、遺伝子オントロジーに基づくGene Set Enrichment Analysis (GO-based GSEA)を行った。その結果、HFD負荷とFfar4欠損により特徴的な変化を示すクラスター中に、ミトコンドリアに関与する複数のGOが含まれることを見出した。さらに、マイクロアレイ解析の結果を実験的に検証するため、Ffar4欠損マウスの骨格筋ミトコンドリアの検討を行った。電子顕微鏡観察によりFfar4欠損マウスの骨格筋におけるミトコンドリア形態と、サイズの変化が認められるとともに、ミトコンドリアDN</p>			

A量の減少も確認した。以上の結果から、Ffar4による食餌性代謝変化が骨格筋におけるミトコンドリアを原因としている可能性が示唆された。

第二章： Ffar4による骨格筋食餌性代謝変化のメカニズム解析

骨格筋におけるFfar4による食餌性代謝変化のメカニズムを解明するため、GEOに登録された骨格筋発現プロファイル解析実験結果を入手し、申請者のFfar4欠損マウスの実験結果と合わせてGO-based GSEA結果と比較検討することで、その生物学的意義を検討した。その結果、ミトコンドリア構造、呼吸鎖及びエネルギー消費に関連する特徴的GOの変化が見出された。このGO群は野生型では HFD負荷により変動したが、Ffar4欠損マウスにおいては有意な変化は認められなかった。このGO群を含め、Ffar4欠損マウスの変動パターンと共通する発現プロファイル変化を示すデータを探索したところ、Ampk、Pgc1 α 、Err γ 各遺伝子の過剰発現あるいは欠損時の解析結果が共通することを見出した。これらの遺伝子は、熱産生において重要な役割を果たすことが報告されており、実際に野生型マウスに対する高脂肪食負荷時のmRNA量の上昇がFfar4欠損マウスでは認められなくなることからも、本経路の関与が強く示唆される。

以上より、骨格筋における食餌性熱産生メカニズムにFfar4が寄与するメカニズムの存在を明らかにし、Ffar4がAmpk-Pgc1 α -Err γ 経路を介して骨格筋のミトコンドリア及びエネルギー消費の調節により、食餌性代謝変化を引き起こす可能性が示唆された。本研究の成果により、Ffar4の創薬標的としての重要性が明確となり、更なる研究の発展が期待される。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

遊離脂肪酸は栄養成分であるだけでなく、種々の生理機能に対するシグナル伝達分子として機能することも知られてきた。ゲノム解析の進展に伴う過去10 数年間のオーファン受容体のリガンド探索解析の結果、脂肪酸をリガンドとする複数の遊離脂肪酸受容体が同定され、代謝調節を中心としてさまざまな生理機能を果たしていることが明らかになった。中でもFfar4は、長鎖不飽和脂肪酸をリガンドとし、脂肪酸センサーとして熱産生、肥満に関わる可能性が示唆されてきた。今回申請者は、Ffar4による熱産生の調節が、骨格筋のミトコンドリアを介することを、そのシグナル経路を含めて初めて明らかにした。Ffar4欠損マウスの発現プロファイル解析及び、組織学的な解析の結果、脂肪組織に発現したFfar4から骨格筋のAmpk-Pgc1 α -Erryの経路でミトコンドリアに作用し、熱産生の促進に至る経路の可能性が示唆された。脂肪酸受容体は、代謝疾患に関する創薬標的として注目されてきているが、本研究はFfar4の機能とその重要性を明確にし今後の展開が大きく期待されるものである。よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成27年2月23日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当分の間当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 2017 年 6 月 22 日以降