

京都大学	博士（医学）	氏名	小栗靖生
論文題目	Tetrahydrobiopterin activates brown adipose tissue and regulates systemic energy metabolism (テトラヒドロビオプテリンは褐色脂肪組織を活性化し全身のエネルギー代謝を制御する)		
(論文内容の要旨) テトラヒドロビオプテリン (Tetrahydrobiopterin; BH4) は、生体内において GTP cyclohydrolase I (GTPCH I)により de novo 合成される物質であり、チロシン水酸化酵素 (TH) ならびに一酸化窒素合成酵素 (NOS) 等の必須の共因子として働く。肥満や糖尿病などの病態下では、生体内において BH4 が低下し、BH4 の作用不足が生じる。BH4 は TH ならびに NOS の共因子として作用することにより、ノルアドレナリン (NA) や NO といった褐色脂肪組織 (BAT) の制御因子の産生に関与している。しかしながら、BH4 が BAT の制御機構に関与しているかを検討した報告はない。本研究では、BH4 合成律速酵素である GTPCH I の発現が減損し、BH4 産生量の減少が確認されている hph-1 マウスを用いて、BH4 が BAT ならびに全身の糖・エネルギー代謝制御機構に与える影響について検討した。 hph-1 マウスおよびバックグラウンドマウスに対し通常食または高脂肪食負荷を行ったところ、高脂肪食負荷により hph-1 マウスでは体重ならびに脂肪蓄積の顕著な増加が観察された。また、hph-1 マウスは耐糖能異常ならびにインスリン抵抗性を呈していた。hph-1 マウスは深部体温およびエネルギー消費量の低下を認め、BAT における脂肪蓄積、ミトコンドリア密度の低下に加え、脱共役タンパク質である UCP1 等の熱産生関連遺伝子発現の低下が観察された。hph-1 マウスに対し BH4 を 10 日間連続で腹腔内投与することにより、深部体温の上昇ならびに耐糖能異常の改善が確認された。これらの結果により、BH4 の欠乏は BAT 機能障害および全身の代謝障害の病因となることが示された。 BH4 による全身の代謝制御機構に対し、BAT がどの程度役割を果たしているかどうかを明らかにするために、BAT 移植術による検討を行った。BH4 欠乏マウス (hph-1 マウス) に BH4 正常マウス (バックグラウンドマウス) 由来の BAT を移植したところ、BH4 欠乏マウス由来の BAT 移植と比較して、熱産生能の回復の程度が大きく、脂肪蓄積の減弱、耐糖能異常およびインスリン抵抗性の改善が顕著に認められた。さらに、BH4 正常マウス由来の BAT 移植により、肝臓における糖新生の亢進および脂肪蓄積が抑制された。これらの結果より、BAT は BH4 による全身の代謝制御機構に中心的な役割を果たしていることが示された。 hph-1 マウスでは BAT における NA および NO 量の減弱が観察された。次に BH4 の褐色脂肪細胞に対する直接作用について検討した。単離褐色脂肪細胞に対し BH4 を曝露したところ、UCP1 等の遺伝子発現ならびに NO 産生量の増加を認めた。BH4 の曝露により酸素消費速度の上昇が観察され、脱共役作用の増大が認められた。BH4 による UCP1 等の活性化作用は、NOS 阻害剤により消失した。BH4 の投与により野生型マウスの BAT では NO 量が増加したが、血管内皮型 NOS (eNOS) 欠損マウスの BAT では NO 量の増加が認められな			

かった。以上の結果より、BH4 の BAT 活性化作用には NA および NO が関与し、特に褐色脂肪細胞への直接作用については eNOS 由来の NO が関与することが示唆された。

本研究により、BH4 の欠乏が BAT の機能障害を誘発し、肥満の進展、インスリン抵抗性ならびに耐糖能異常の発症に関与することを明らかにした。BH4 は BAT 機能を介して、全身の糖・エネルギー代謝を制御しており、肥満症や糖尿病の治療ならびに発症予防の標的となる可能性がある。

(論文審査の結果の要旨)

テトラヒドロビオプテリン (BH4) は、GTP cyclohydrolase I により生合成され、チロシン水酸化酵素 (TH) や一酸化窒素合成酵素 (NOS) 等の酵素反応に必須の共因子として働いている。BH4 はこれらの共因子として作用することにより、ノルアドレナリン (NA) や一酸化窒素 (NO) といった褐色脂肪組織 (BAT) の制御因子の産生に関与しているが、BH4 が BAT の制御機構に関与しているかを検討した報告はない。本研究の申請者は、BH4 が BAT ならびに全身の糖・エネルギー代謝制御機構に与える影響について検討した。

申請者は BH4 が欠乏したマウスモデルである hph-1 マウスを用いた検討により、BH4 の欠乏が高脂肪食誘導性肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性および BAT 機能障害を誘発することを示した。BAT の移植実験により、BAT が BH4 による全身の代謝制御機構において中心的な役割を担うことを明らかにした。BH4 の BAT 活性化作用には NA・NO の両者が関与していることを明らかにした。BH4 は褐色脂肪細胞への直接作用を有しており、この作用には eNOS 由来の NO が関与する可能性を示した。これらより、BH4 は BAT 機能を介して、全身の糖・エネルギー代謝を制御することを明らかにした。

以上の研究は BAT の活性化制御に関与する新規機序の解明に貢献し、新たな肥満・糖尿病治療法の開発に寄与することが期待される。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 12 月 26 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降