

( 続紙 1 )

京都大学	博士 ( 農 学 )	氏名	Ana Yuliana
論文題目	Study on the regulatory mechanism for Uncoupling protein 1 (Ucp1) expression in beige adipocytes (ベージュ脂肪細胞の脱共役タンパク質 1 発現調節機構に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>肥満は、脂肪組織中に中性脂肪が過剰蓄積した状態と定義され、糖尿病や脂質異常症などの代謝異常症をはじめとする様々な生活習慣病の発症要因となる。そのため、近年の肥満者数の増加、およびそれに伴う医療費の増大は世界的な社会問題となっている。脂肪組織は白色脂肪組織と褐色脂肪組織の二種類に大別され、それぞれ主に白色脂肪細胞、褐色脂肪細胞によって構成されている。白色脂肪組織が余剰エネルギーの蓄積、再供給を担っているのに対し、褐色脂肪組織は高い熱産生能を有する組織であり、生理的には寒冷時の体温維持に寄与する組織である。褐色脂肪組織の高い熱産生能は、褐色脂肪細胞のミトコンドリア内膜上に存在する脱共役タンパク質 1 (Ucp1) の機能に大きく依存している。肥満は、エネルギー摂取量がエネルギー消費量を慢性的に上回った結果の帰結であり、Ucp1 の発現上昇に代表される褐色脂肪組織機能亢進は肥満症に対する予防・改善につながることを期待されている。近年の研究では、白色脂肪組織においても寒冷刺激や特定の食品成分摂取に代表される外因性の刺激によって、ベージュ脂肪細胞と呼ばれる、Ucp1 陽性で褐色脂肪細胞様の高い熱産生能を有する脂肪細胞が出現し (ベージュ化)、生体のエネルギー消費に寄与していることが明らかにされている。特に、成人における褐色脂肪組織機能の大部分をベージュ脂肪細胞が担っているとの報告があることから、詳細なベージュ脂肪細胞発生および活性化機構の解明が期待されている。このような背景より、本研究では、ベージュ脂肪細胞における新たな Ucp1 発現調節機構を解明することを目的とし、以下のような知見を得た。</p> <p>第 1 章では、Ucp1 発現調節において最も重要な役割を果たすと考えられている <math>\beta</math>-アドレナリン受容体 (<math>\beta</math>-AR) シグナルによる Ucp1 発現調節においてヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)が果たす役割について述べている。Ucp1 発現調節におけるヒストン修飾の役割について検討を行うため、ベージュ化を強く誘導する寒冷刺激条件下での脂肪組織におけるヒストン H3 (H3) のアセチル化レベルを検討したところ、特に、H3 の 27 番目のリシン残基 (H3K27) のアセチル化が寒冷刺激によって強く誘導されることが明らかになった。クロマチン免疫沈降法により Ucp1 発現調節領域の H3K27 アセチル化レベルについて培養脂肪細胞を用いて検討したところ、プロモーター領域、エンハンサー領域ともに <math>\beta</math>-AR 活性化時に H3K27 アセチル化の亢進が認められた。そこで、<math>\beta</math>-AR 活性化時の HDAC の発現量について検討したところ、HDAC3 の発現量が Ucp1 発現量と強い負の相関を示すことを明らかにした。実際に <math>\beta</math>-AR 活性化時には、HDAC3 の Ucp1 プロモーター上へのリクルート量が有意に低下しており、培養脂肪細胞における HDAC3</p>			

のノックダウンは $\beta$ -AR活性化時のUcp1発現上昇を有意に増強することが明らかになった。また、HDAC3 特異的な阻害剤処理によって、培養脂肪細胞のH3K27アセチル化が亢進し、Ucp1発現上昇が惹起されることが見出された。以上の結果より、ベージュ化を強く誘導する $\beta$ -ARシグナル活性化によるUcp1発現上昇には、HDAC3の発現低下を介したUcp1発現調節領域のH3K27アセチル化の亢進が重要な役割を担っていることが明らかとなった。

第2章では、肥満時の白色脂肪組織で認められる、ベージュ化抑制機構における小胞体ストレスの役割について述べている。肥満状態の白色脂肪組織では小胞体ストレスが亢進することが報告されているが、肥満状態の白色脂肪組織で抑制されるベージュ化との関連性は明らかにされていない。そこで小胞体ストレスを誘導するツニカマイシン (Tm) で培養ベージュ脂肪細胞を処理したところ、Ucp1の発現低下が認められた。Tm処理は、c-Jun N-terminal kinase (JNK) の活性化を介してUcp1の発現低下を惹起することが、各種阻害剤を用いた検討により明らかとなった。ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) はUcp1の転写調節に重要な転写因子であるが、Tm処理はJNKを介してPPAR $\gamma$ タンパク質発現量の低下を惹起することが見出された。このときUcp1プロモーター上へのPPAR $\gamma$ のリクルート量が低下したことから、本現象のUcp1発現低下への寄与が示された。Tm処理によるPPAR $\gamma$ タンパク質発現量の低下はPPAR $\gamma$ タンパク質の分解亢進に起因していることが明らかとなったため、プロテアソームが関与していることが示唆された。培養ベージュ脂肪細胞で得られたこれらの結果について、マウスを用いた個体レベルの検討によっても同様の結果が認められた。以上の結果より、肥満状態の白色脂肪組織において惹起される小胞体ストレスはJNKの活性化に伴うPPAR $\gamma$ タンパク質の分解亢進を介して、Ucp1の発現を低下させることが示された。これより、肥満状態の白色脂肪組織において認められる白色脂肪細胞のベージュ化の抑制には小胞体ストレスの亢進が寄与しているものと考えられた。

本論文により、以下に示すUcp1発現調節に関与する新たな二つの知見が明らかとなった。① $\beta$ -ARシグナル活性化時のUcp1発現誘導にはHDAC3発現低下に伴うヒストン修飾の変化が重要な役割を担う。②肥満状態の白色脂肪組織において惹起される小胞体ストレスがUcp1発現を抑制する。本論文は、褐色脂肪組織機能亢進による肥満症に対する新たな予防・治療戦略創出の基盤的研究として期待されると結論づけている。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し  
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2 )

(論文審査の結果の要旨)

現代社会において、肥満および肥満に伴う代謝異常症の増加は世界的な社会問題であり、より効果的な予防・治療法の創出が期待されている。肥満はエネルギー摂取量がエネルギー消費量を慢性的に上回った結果の帰結であり、エネルギー消費量の亢進は肥満の予防・改善に寄与するものとして期待されている。褐色脂肪組織は熱産生機能に特化した生体唯一の組織であり、その単位重量当たりの熱産生能は骨格筋の 100 倍にも及ぶと報告されている。褐色脂肪細胞の高い熱産生能はミトコンドリア内膜上プロトンチャネルである脱共役タンパク質 1 (Ucp1) が担っている。成人においては、褐色脂肪組織機能の大部分は白色脂肪組織中に存在する Ucp1 陽性で褐色脂肪細胞様の性質を有するベージュ脂肪細胞が担っており、ベージュ脂肪細胞における Ucp1 の発現調節機構の全容解明が期待されている。本論文では、ベージュ脂肪細胞の Ucp1 発現調節に関わる新たな分子機構の解明を目的とし、種々の検討を行い、Ucp1 発現調節に寄与する新たな機構の存在を明らかにしている。評価すべき主要な点は以下の通りである。

1. ベージュ脂肪細胞において、 $\beta$ -AR シグナル活性化による Ucp1 発現上昇には、HDAC3 の発現低下を介した Ucp1 発現調節領域の H3K27 アセチル化の亢進が重要な役割を担っていることを見出した。
2. 肥満状態の白色脂肪組織において惹起される小胞体ストレスは JNK の活性化に伴う PPAR $\gamma$  タンパク質の分解亢進を介して、Ucp1 の発現を低下させることを見出した。

以上のように、本論文はベージュ脂肪細胞での新たな Ucp1 発現調節機構として「HDAC3 を介したヒストン脱アセチル化」および「小胞体ストレスによる PPAR $\gamma$  発現低下」を見出したものである。Ucp1 発現によって担われるベージュ脂肪細胞の機能は成人のエネルギー消費量と密接な関係があるため、本論文で得られた知見は、肥満に関連する疾病予防・改善の観点から、将来的に肥満症の予防・治療策創出の礎となることが期待され、生理学、栄養学、健康科学、食品科学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、令和元年 6 月 13 日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降（学位授与日から 3 ヶ月以

内)