

京都大学	博士（医学）	氏名	西城 さやか
論文題目	Nardilysin in adipocytes regulates UCP1 expression and body temperature homeostasis (脂肪細胞のナルディライジンはUCP1の発現と体温恒常性を調節する)		
(論文内容の要旨)			
<p>哺乳類の体温恒常性は、熱産生と熱放散のバランスを保つことで維持されている。外気温は皮膚の温度受容器で知覚され、視床下部・視索前野の体温調節中枢に伝わり、交感神経遠心路を介して、褐色脂肪組織 (BAT)、骨格筋、皮膚血管などの温熱効果器官が調節される。BAT は脱共役タンパク質 (UCP1) を介して化学エネルギーを熱に変換する適応熱産生に特化した器官である。近年、BATにおけるミトコンドリアの活性酸素種 (ROS) が、UCP1 依存性熱産生に寄与していることが明らかになった。</p> <p>ナルディライジン (NRDC) は、細胞外では膜タンパク質の細胞外ドメイン切断の増強に関与し、核内では転写を制御する多機能なタンパク質で、様々な生命現象や疾患に関わっている。NRDC は神経系、骨格筋、血管系など幅広い臓器に発現しているが、全身でNRDC を欠損したマウス (<i>Nrdc</i>^{-/-}) を用いた解析から、NRDC が体温恒常性維持に必須であることが示された。すなわち <i>Nrdc</i>^{-/-}マウスは、体温セットポイントが低下して低体温を呈する一方、熱放散の上昇を補うためにBAT 熱産生が亢進していることが示された。</p> <p>本研究では、他臓器の影響を除外し、BAT 熱産生におけるNRDC の役割を調べるため、<i>Nrdc</i>^{flxed} (<i>Nrdc</i>^{flxed/flxed}) マウスと adiponectin-Cre マウスを交配して、脂肪細胞特異的なNRDC 欠損 (Adipo-KO) マウスを作製した。Adipo-KO マウスは、室温 (23°C) と温度中性域 (30°C) の両方で高体温を示し、<i>Nrdc</i>^{flxed/flxed} マウスよりも寒冷耐性が高かった。Adipo-KO マウスにおいて、麻酔下での酸素消費量が上昇していたことから、高体温は熱産生の増加に起因することがわかった。一方、Adipo-KO BAT では高体温にも関わらず、対照BATと比較して <i>Ucp1</i> の mRNA レベルが有意に低下しており、UCP1 タンパク質レベルに有意な差は認めなかった。</p> <p>UCP1 の mRNA とタンパク質レベルの乖離に関して、不死化褐色脂肪細胞を用い、タンパク質合成阻害薬シクロヘキシミドを用いて検討したところ、NRDC がユビキチン-プロテアソーム経路を介して UCP1 タンパク質分解を促進していることが示された。以上から、Adipo-KO BAT において UCP1 タンパク質の安定性が上昇しており、mRNA レベルの低下を補っていることが示唆された。</p> <p>ROS は寒冷環境やアドレナリン刺激によって上昇し、BAT 熱産生を亢進させるが、寒冷環境下でのROS誘導によるUCP1依存性熱産生について検討した。寒冷負荷時のBATにおける活性酸素防御に重要な <i>Sod1</i>, <i>Sod2</i>, <i>Catalase</i> の mRNA レベルはAdipo-KO BAT で低下しており、Adipo-KO BAT で活性酸素の産生が増加していることが示唆された。ROS スカベンジャーである N-アセチルシステイン投与による、β3 アゴニスト誘発熱産生の抑制が Adipo-KO マウスで強かったことも、NRDC 欠損が活性酸素上昇を介して熱発生を増加した可能性を示唆した。</p> <p>以上の結果から、BAT の NRDC は、UCP1 タンパク質の安定性と活性酸素レベルの制御を介して、適応熱産生と体温の恒常性を制御していると考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
<p>哺乳類の体温恒常性は、熱産生と熱放散のバランスで維持されている。褐色脂肪組織 (BAT)は UCP1 を介した適応熱産生に特化しており、活性酸素種は寒冷環境での UCP1 活性に関与している。このBATでの適応熱産生は肥満に対する治療への応用も期待されている。ナルディライジン(NRDC)は、細胞内外の局在に応じた多機能なタンパク質で、広範な臓器に発現するが、全身のNRDC欠損マウスを用いた解析から、NRDCが体温恒常性維持に必須であることが示された。</p> <p>本研究では、他臓器の影響を除外し、BAT熱産生におけるNRDCの役割を調べるため、脂肪細胞特異的NRDC欠損(Adipo-KO)マウスを解析した。Adipo-KOマウスは高体温を示し、寒冷耐性が高かった。不死化褐色脂肪細胞を用いた解析で、NRDCはユビキチン-プロテアソーム経路を介してUCP1タンパク質分解を促進していた。また、寒冷負荷時にAdipo-KO BATでは活性酸素防御遺伝子の発現が低下しており、活性酸素の産生増加がUCP1依存性の熱産生の亢進に寄与していることが示唆された。以上の結果から、BATのNRDCは、UCP1タンパク質の安定性と活性酸素レベルの制御を介して、適応熱産生と体温の恒常性を制御していると考えられた。</p> <p>以上の研究は体温恒常性維持機構とUCP1依存性熱産生の解明に貢献し、今後の肥満治療に寄与するところが多い。</p> <p>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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和4年4月25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。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日以降