

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	KWON JUNGIN
論文題目	Studies on the effects of regulators of the cholesterol biosynthesis pathway and fatty acid oxidation on the thermogenic adipocyte function (コレステロール生合成経路及び脂肪酸酸化の調節因子による脂肪細胞の熱産生機能制御機構に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>熱産生脂肪組織は、外部からの信号(寒冷)に応じて熱を産生することにより、全身の代謝恒常性を維持するために不可欠である。これまでの報告から、脂質代謝異常は、外部からの入力に応答する脂肪組織での代謝適応の喪失と関連していることが示されている。しかし、脂質代謝異常と熱産生脂肪組織の機能低下とを関連付ける分子機構は、完全には解明されていない。そこで本研究では、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA還元酵素(HMGCR)とペルオキシソーム増殖剤活性化受容体α(PPARα)に着目し、それぞれコレステロール生合成経路と脂肪酸酸化の調節因子であることから、これら脂質代謝調節因子が熱産生脂肪組織の機能調節に果たす役割を明らかにすることを目的とした。</p> <p>第一章では、コレステロール生合成に関わる因子が熱産生脂肪組織機能に及ぼす影響について検討した。コレステロール生合成経路の律速酵素であるHMGCRの阻害は褐色脂肪細胞形成を抑制すること、そしてこの現象にはコレステロール生合成経路の代謝産物であるゲラニルゲラニルニリン酸(GGPP)の産生が阻害されることが関与していることを見出した。また、成熟褐色脂肪細胞におけるHMGCR阻害は褐色脂肪細胞にアポトーシスを引き起こすことを示した。褐色脂肪細胞の形成と維持の障害はGGPPの補充により回復することを示した。熱産生脂肪細胞特異的HMGCR欠損マウスは、褐色脂肪組織の萎縮及び低温下での体温維持機能に障害を示した。これらの結果から、HMGCR及びそのコレステロール生合成経路から産生されるGGPPは、熱産生脂肪細胞の形成及び機能維持に必須であることが明らかとなった。</p> <p>第二章では、炎症によるPparaの発現低下が熱産生脂肪組織機能に及ぼす影響およびその機構について検討した。肥満時に惹起される脂肪組織の炎症状態は、カテコールアミン抵抗性を誘導し、熱産生脂肪細胞機能を低下させることが示されていた。著者は肥満状態の脂肪組織でPparaの発現低下が認められること、Ppara欠損により脂肪細胞におけるアドレナリン応答性の熱産生関連遺伝子発現誘導が抑制されることを見出した。次いで肥満状態の脂肪組織におけるPpara発現低下メカニズムを検討し、浸潤マクロファージ活性化に伴う一酸化窒素(NO)の産生亢進が関与することを示した。さらに、NOによるPparaの発現低下は、Pparaのプロモーター活性低下によることを明らかにした。これらの結果から、肥満時の熱産生脂肪組織機能の活性低下に慢性炎症を介したPPARα機能低下が関わっていることが示唆された。</p> <p>以上より、HMGCRやPPARαといった脂質代謝制御因子が適切に機能することにより、熱産生脂肪細胞機能が適切に制御されていることを明らかとした。</p>			

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)

褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞を含む熱産生脂肪細胞は高い熱産生能を有し、生体の代謝恒常性の維持に寄与している。熱産生脂肪細胞における脂質代謝は熱産生機能との関連が示唆されるが、その詳細は不明な点が多く残されていた。本学位論文では、コレステロール生合成経路の律速酵素である3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA還元酵素（以下HMGCR）と脂肪酸酸化の制御因子であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α （以下PPAR α ）に着目し、これらの脂質代謝制御因子が熱産生脂肪組織の機能制御に果たす役割を解明することを目的として研究を行なったものである。評価すべき点は以下の2点である。

1. *in vivo*および*in vitro*での研究より、褐色脂肪細胞の形成・維持において、HMGCRとコレステロール合成経路の代謝産物であるゲラニルゲラニルニリン酸（GGPP）が必須の役割を果たすことを明らかとした。
2. 肥満脂肪組織での炎症の原因である浸潤マクロファージが生成する一酸化窒素（NO）がPPAR α のプロモーター活性を減弱し、*Ppara*遺伝子発現を低下させることが、カテコールアミン抵抗性と熱産生脂肪細胞機能低下を引き起こすことを明らかとした。

以上のように、本論文は、脂質代謝制御因子であるHMGCRとPPAR α が正常に作動することで熱産生脂肪細胞が適切に機能することを明らかにしたもので、食品生理機能学、食品分子機能学、栄養化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6年1月23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）