

(続紙 1)

京都大学	博士（農学）	氏名	森 新
論文題目	Selective β 3-adrenoceptor agonist reduces energy intake and elevates blood FFA and GDF15 levels in lean and diet-induced obese mice （選択的 β 3アドレナリン受容体作動薬はやせ型および食餌誘発性肥満マウスにおいてエネルギー摂取量を減少させ、血中遊離脂肪酸・GDF15レベルを上昇させる）		
（論文内容の要旨）			
【研究背景】 世界的に肥満・生活習慣病患者の増加が問題となっている。肥満は、摂取エネルギーと消費エネルギーの不均衡によって発症するだけでなく、摂取する栄養素バランスの乱れによっても引き起こされる。特に、糖質や脂質といった栄養素の過剰摂取は、エネルギーの過剰摂取とは独立して肥満を引き起こすことから、これら栄養素に対する摂食調節機構を明らかにすることは重要である。 β3アドレナリン受容体（β3AR）は、げっ歯類において、脂肪組織、脳、膀胱に発現している。β3ARアゴニストは、褐色脂肪の活性化や白色脂肪での脂肪分解のほか、エネルギー消費量の増加など全身の代謝改善作用を有することが報告されている。さらに、β3ARアゴニストのうちCL316,243（以下、CL）は、げっ歯類において中枢性および末梢性のメカニズムを介して通常食の摂食量を減少させることが報告されている。しかし、CLが摂取する栄養素バランスに及ぼす影響、および摂食抑制効果に対する各臓器の寄与や液性因子などのメカニズムは未解明である。 本研究では、エネルギー摂取量と栄養素に対する嗜好性を独立して分析することが可能な食餌選択試験を実施し、CLの摂食量に対する末梢組織に対する作用が栄養素特異的か、あるいはエネルギー摂取量に対するものかを明らかにするとともに、その作用機序の解明を臓器や液性因子のレベルで試みた。 【第1章】 選択的β3アドレナリン受容体作動薬はやせ型および食餌誘発性肥満マウスにおいてエネルギー摂取量を減少させ、GDF15レベルを上昇させる CLの摂食量に対する末梢作用が栄養素特異的なものかを明らかにするために、CLまたは生理食塩水を腹腔内投与したマウスに対して、2種類の異なる食餌（通常食 vs. 高シヨ糖食、高脂肪食、高タンパク質食）を用いた食餌選択試験を実施した。投与前後の各試験食の摂取量を比較することで、CLが主要栄養素の食選択行動に及ぼす影響を検討した。その結果、CL投与は高シヨ糖食、高脂肪食、高タンパク質食いずれの摂取量も減少させ、それに伴い総エネルギー摂取量の減少がみられた。これにより、CLは栄養素非特異的に摂取量を減少させることを明らかにした。また、このCLによる摂食抑制効果は、様々なホルモンに対する抵抗性が生じる食餌誘発性肥満モデルマウスでも認められることを明らかにした。 次に、CLによる摂食抑制を担う因子を検討するため、マウスを用いて、遺伝子発現および血中の液性因子の濃度の解析を実施した。その結果、脂肪組織と肝臓において、線維芽細胞成長因子21（FGF21）および成長分化因子15（GDF15）の遺伝子発現レベルの増加、血中濃度の上昇が認められた。FGF21は高シヨ糖食に対する摂食抑制作用、GDF15は妊娠悪阻との関連、およびマウスにおいて通常食の摂取抑制作用があることが報告されている。そのうち、FGF21に関しては、肝臓由来のFGF21が血中濃度を規定するとされていることから、肝臓特異的<i>Fgf21</i>ノックアウトマウスに対して、通常食 vs. 高シヨ糖食の食餌選択試験を実施した。その結果、CL投与は肝臓特異的<i>Fgf21</i>ノックアウトマウスにおいても高シヨ糖食の摂取量を減少させ、CL投与による摂食抑制（少なくとも高シヨ糖食の摂取量）には、肝臓由来のFGF21は寄与しな			

いことを明らかにした。これらより、CLによる摂食抑制を担う候補因子として、GDF15が同定された。

【第2章】 選択的 $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬CL316,243 は、血中遊離脂肪酸・GDF15濃度を上昇させる

第1章では、 $\beta 3$ ARを発現しない肝臓においても、CL投与時に*Gdf15*のmRNAレベルが大きく上昇することを明らかにした。また、肝臓は血中GDF15の主要な産生源である。そこで、第2章では、 $\beta 3$ ARが発現していない肝臓においてGDF15の分泌が亢進するメカニズムを検討することを目的とした。 $\beta 3$ ARは脂肪組織で高発現していることから、CL投与時に脂肪組織から分泌される液性因子が、間接的に肝臓からのGDF15分泌を促進している可能性を着想した。具体的には、CLにより惹起される脂肪分解に伴って放出される遊離脂肪酸（FFA）が、肝臓からのGDF15分泌を誘導するという仮説を立てた。

同仮説を検証するため、食餌誘発性肥満モデルと白色脂肪組織の外科的除去モデルという体脂肪量が異なる2つのモデルマウスを作製し、CL投与後の血中FFAおよびGDF15濃度を測定した。その結果、食餌誘発性肥満モデルでは、血中FFA濃度が持続的に上昇し、血中GDF15濃度の上昇との相関がみられた。反対に、白色脂肪組織の除去マウスではCL投与後の血中FFA濃度とGDF15濃度がシャムオペマウスと比較して低下した。これらより、CL誘導性の脂肪分解により放出された脂肪酸が、肝臓における*Gdf15*発現レベルを増加させ、マウスの血中GDF15濃度を上昇させる可能性が示唆された。

さらに、マウス肝細胞株であるAML12にCLを添加しても*Gdf15*発現は変化しなかったが、脂肪酸の添加はAML12細胞で*Gdf15*発現を誘導した。CLの投与によって放出されることが報告されている脂肪酸のうち、ステアリン酸が最も強力に*Gdf15*を誘導することを明らかにした。

肥満状態は、各種のホルモンに対する抵抗性が生じる結果、摂食代謝の調節異常が起きる。本研究の成果は、そのような肥満状態において、GDF15やFFAを介したアプローチが有効であること、及び、その作用機序の一端を明らかにした。

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。

(論文審査の結果の要旨)

世界的な健康課題である肥満の原因には、エネルギーの摂取と消費の不均衡に加え、摂取する栄養素バランスの乱れも挙げられる。選択的 $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬であるCL316,243（以下、CL）は、げっ歯類において摂食量を抑制することが報告されていたが、そのメカニズムおよび栄養素の摂取バランスに与える影響は未解明であった。そのため本論文では、エネルギー摂取量と栄養素に対する嗜好性を独立して分析することが可能な食餌選択試験を実施し、摂食量に対するCLの作用を明らかにするとともに、その作用機序の解明を臓器や液性因子のレベルで試みた。評価すべき主要な点は、以下の2つに要約される。

1. CLを投与したマウスに対する食餌選択試験より、CLの摂食抑制効果は栄養素非特異的であることを明らかにした。そのうえで、その効果は食餌誘発性肥満モデルマウスでも認められることを明らかにした。摂食抑制を起こす治療法は、肥満状態では効果が減弱することが一般的だが、CLによる抑制作用は、肥満における治療抵抗性を凌駕できる可能性を示した。
2. マウスにおいて、遺伝子発現解析および血中の栄養素、生理活性物質の測定を行い、CLの摂食抑制作用を担う候補因子として肝臓から分泌される成長分化因子15（GDF15）を同定した。その分泌機序として、肝臓からのGDF15分泌促進は、CL誘導性の脂肪分解によって放出される遊離脂肪酸が担う可能性を示した。

以上のように、本論文では、CLによる摂食抑制作用を明らかにしたとともに、その作用が肥満モデルマウスにおいても顕著であることを明らかにした。肥満状態は、各種のホルモンに対する抵抗性が生じる結果、摂食代謝の調節異常が起こることが知られている。そのような肥満状態において、本論文で明らかにしたGDF15や遊離脂肪酸を介したアプローチが有効である可能性を示したことは、肥満や代謝関連疾患の治療への新たな可能性を示したものであり、栄養化学、食品生理機能学、食品科学の発展に寄与するところが多い。

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8年1月20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。

また、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。

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）