

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	葉 語 勝			
論文題目	Studies on the role of cholesterol biosynthesis pathway on differentiation, cell death, and metabolism in adipocytes (脂肪細胞におけるコレステロール生合成系が分化・細胞死・代謝調節に果たす役割に関する研究)					
(論文内容の要旨)						
肥満は体内に脂肪組織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加は世界的な社会問題となっている。主に脂肪細胞からなる脂肪組織は、余剰エネルギーを中性脂肪として蓄積する機能を担っている。また、脂肪組織は中性脂肪に加え、体内で最大のコレステロール貯蔵組織としても機能していることから、生体のコレステロール代謝調節においても重要な役割を担っていると考えられる。実際に、脂肪組織を欠損した脂肪萎縮症モデル動物においては、血中のコレステロール量が顕著に増大することが明らかにされている。コレステロールは細胞機能維持に必須の脂質であり、すべての細胞はコレステロール生合成系を有している。コレステロール生合成系は、コレステロール以外にも farnesyl pyrophosphate、geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) などのイソプレノイド化合物をはじめとするさまざまな分子の生合成を担い、生体の恒常性維持においてきわめて重要な役割を果たしている。しかしながら、脂肪細胞におけるコレステロール生合成系の役割については未解明な部分が多く残されている。そこで、本論文では、主に GGPP の機能に着目し、脂肪細胞機能調節におけるコレステロール生合成系の役割を解明することを目的として実験を行い、以下のような知見を得た。 第 1 章では、前駆脂肪細胞が脂肪細胞へと分化する過程（脂肪細胞分化過程）において GGPP が果たす役割について述べている。脂肪細胞分化過程における細胞内 GGPP 量の変動について検討し、GGPP 合成酵素 (GGPS) の発現増加に伴い、細胞内 GGPP 量が経時的に増加することを見いだした。また、外因性の GGPP 添加は脂肪細胞分化を抑制すること、GGPS の前駆脂肪細胞への強制発現は細胞内 GGPP 量を増加させ、脂肪細胞分化を負に制御することが明らかとなった。さらに、前駆脂肪細胞において GGPS をノックダウンした場合、細胞内 GGPP 量が低下し、脂肪細胞分化が亢進することが示唆された。GGPP 添加による脂肪細胞分化抑制作用は、核内受容体型転写因子である liver X receptor (LXR) アゴニスト存在下で部分的な回復が認められ、GGPS ノックダウン細胞では LXR 標的遺伝子群の発現亢進が認められた。以上の結果より、GGPP は脂肪細胞分化過程において LXR の活性低下を促し、脂肪細胞分化を負に制御する内因性因子であることが示唆された。						

第2章では、生理的な脂肪細胞の生存・維持において GGPP が必須であることを述べている。コレステロール生合成系の脂肪細胞における生理的意義について検討するため、律速酵素である 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMGCR) の脂肪細胞特異的欠損マウス (aKO マウス) を作製し、その表現型を解析したところ、aKO マウスでは脂肪組織の萎縮が認められ、高血糖、高脂血症、脂肪肝などの重篤な代謝異常を呈することが明らかになった。これらの代謝異常は野生型マウスの脂肪組織を皮下移植することによりほぼ完全に回復したことから、脂肪細胞の HMGCR 欠損により誘導される代謝異常は、脂肪組織の萎縮に起因することが示唆された。培養脂肪細胞において HMGCR の欠損は細胞生存率の低下を惹起し、本表現型は GGPP の添加によって回復した。また、HMGCR 欠損による細胞生存率の低下はアポトーシスの増加に起因することが示唆された。GGPS ノックダウンによっても同様に、脂肪細胞のアポトーシス増加を介した細胞生存率の低下が認められた。以上の結果から、脂肪細胞におけるコレステロール生合成系は、GGPP 産生を介してアポトーシスを抑制することにより、脂肪組織形成に重要な役割を果たしているため、全身の代謝恒常性の維持に必須であることが示唆された。

第3章では、肥満によって惹起される脂肪細胞代謝変化に GGPP が与える影響を述べている。肥満・糖尿病モデルマウスに HMGCR 阻害剤を投与することにより、糖質代謝の改善とともに、脂肪組織における乳酸産生量の低下が認められた。また、培養脂肪細胞に対する HMGCR 阻害剤処理は乳酸産生量を低下させたが、本表現型は GGPP 存在下で回復した。野生型マウスに対する乳酸の投与は全身の糖質代謝異常を惹起したが、乳酸の投与により脂肪組織において認められたインスリン感受性低下作用がその一因となっているものと考えられた。培養脂肪細胞に対する乳酸処理は脂肪細胞のインスリン感受性を低下させた一方で、乳酸の生合成阻害はインスリン感受性を亢進させることが明らかとなった。以上の結果から、コレステロール生合成系は、肥満状態の脂肪細胞においては、GGPP 産生を介して乳酸産生を促進することによりインスリン抵抗性を惹起し、その結果、全身の糖質代謝に大きな影響を与えていることが示唆された。

本論文により、コレステロール生合成系は脂肪細胞の分化・細胞死・代謝の調節に重要な役割を果たすことが明らかになった。本論文は、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付けている。

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。

(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健康問題であり、より効果的な予防・治療法の創出が期待されている。肥満は体内に脂肪組織が過剰蓄積した状態と定義され、肥満状態で惹起される脂肪組織の機能異常が肥満に伴う代謝異常症発症の主要な要因の一つと考えられている。そのため、脂肪組織の機能の新たな調節機構を明らかにすることは、将来的に肥満や肥満に伴う代謝異常症の予防・治療法の創出につながる可能性がある。体内のコレステロールの大部分は、脂肪組織で貯蔵されることは広く知られているにもかかわらず、脂肪細胞におけるコレステロール生合成系が脂肪細胞の機能調節に果たす役割については、ほとんど明らかにされていなかった。本論文は、脂肪細胞のコレステロール生合成系が未知の脂肪細胞の機能調節因子として機能しているのではないかと仮説に基づき、種々の実験を行い、脂肪細胞の機能調節におけるコレステロール生合成系の新たな役割について明らかにしたものである。評価すべき主要な点は以下の通りである。

1. コレステロール生合成系の代謝産物の一つである geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) が、脂肪細胞の分化を抑制する内因性物質であることを見いだした。
2. 脂肪細胞のコレステロール生合成系は、GGPP 産生を介したアポトーシス制御により脂肪組織形成に重要な役割を果たしていることから、全身の代謝恒常性維持に必須であることを示した。
3. 脂肪細胞のコレステロール生合成系は、GGPP 産生を介して乳酸の生合成調節作用を有し、肥満時の糖質代謝異常の発症に関与していることを見いだした。

以上のように、本論文はコレステロール生合成系が脂肪細胞の分化・細胞死・代謝の調節に重要な役割を果たしていることを示したものである。同時に本論文は、脂肪細胞のコレステロール生合成系の活性調節によって、全身の代謝調節が可能であることを示唆しており、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る。本論文は肥満に関連する疾病予防・改善の観点から、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、平成 31 年 2 月 15 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）