

(続紙 1)

京都大学	博士（農学）	氏名	李周容
論文題目	Studies on Modulators Inducing Energy Utilization in White Adipose Tissue (白色脂肪組織におけるエネルギー消費の制御因子に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
生活習慣病の発症には種々の要因が関与しているが、その主たる要因は、脂肪組織の過剰蓄積を伴う肥満である。このことから、肥満による過度の脂肪蓄積を軽減することは、生活習慣病を予防・改善する上で非常に重要である。本研究では白色脂肪細胞においてエネルギー消費を増加させる「外因性因子」及び「内因性因子」の探索と作用機構の解析を行なった。本論文の内容は以下のように要約される。			
1. 白色脂肪細胞におけるエネルギー消費を増加させる外因性因子の作用機構の解析：リガンド依存性転写因子であるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 α (PPARα) は、肝臓と骨格筋の脂肪酸酸化関連遺伝子の発現を制御する。脂肪細胞のエネルギー消費におけるPPARαの役割は未解明な点が多い。そこで、肥満モデルマウス及びマウス培養白色脂肪細胞を用いて、合成リガンドであるフィブラート (Ethyl 2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoate) によるPPARαの活性化が、脂肪細胞分化及びエネルギー代謝へ及ぼす影響を検討した。その結果、PPARαの活性化は、肥満モデルマウスの肥満の発症を抑制するとともに、培養脂肪細胞において細胞の分化を促進し、インスリン依存的なグルコース取り込みを促進させたが、脂肪の蓄積量には変化を及ぼさなかった。そこで脂肪細胞での脂肪酸酸化について検討したところ、PPARαの活性化はβ酸化系遺伝子の発現量と脂肪酸酸化量を増加させることが明らかになった。			
2. ヒト白色脂肪細胞におけるフィブラート作用の検討：PPARαの作用にはヒトやマウスでの種差が報告されている。そこで白色脂肪細胞に分化するヒト由来多能性幹細胞を用いて、フィブラートによるPPARαの活性化が脂肪細胞分化及びエネルギー代謝へ及ぼす影響を検討した。その結果、マウス白色脂肪細胞の場合と同様に、PPARαリガンドはヒト白色脂肪細胞の分化を促進する一方、β酸化系遺伝子発現及び脂肪酸酸化を亢進することにより細胞内脂肪蓄積を抑制することを見出した。			
3. 白色脂肪細胞におけるエネルギー消費を増加させる内因性因子の作用機構の解析：甲状腺ホルモンであるtriiodothyronine (T3) は、骨格筋細胞などのミトコンドリアに作用し、エネルギー代謝を促進することが知られているが、白色脂肪細胞のエネルギー代謝における役割は知られていない。そこで、ヒト由来多能性幹細胞を用いて、白色脂肪細胞のエネルギー代謝におけるT3の役割を検討した。その結果、T3によりミトコンドリアのエネルギー代謝関連遺伝子の発現量が			

増加した。興味深いことに脱共役タンパク質（UCP1）の発現量も増加するとともに、脂肪酸酸化と酸素消費量の増加が観察された。UCP1は褐色脂肪細胞の熱産生に重要な役割を果たしていることは知られているが、近年ヒト成人の白色脂肪組織で異所性に発現することが明らかになり、このUCP1の発現が体全体のエネルギー消費に重要な役割を果たすことが指摘されている。これらの結果よりT3がヒト白色脂肪細胞においてミトコンドリア増生やUCP1の発現を促進し、白色脂肪細胞におけるエネルギー消費を増加させる内因性因子であることが示唆された。

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)

現在、経済的先進諸国をはじめとして、世界的規模の死因は、がんを抜いて動脈硬化性疾患が第1位となっている。糖尿病や脂質異常症などの肥満に伴う、糖・脂質代謝異常症は、動脈硬化性疾患の主要なリスクファクターである。本研究は、これら生活習慣病発症の主要因となる白色脂肪細胞において、エネルギー消費を増加させる「外因性因子」及び「内因性因子」の探索と作用機構の解析を行なったものである。評価すべき主要な点は以下の通りである。

1. 白色脂肪細胞においてエネルギー消費を増加させる「外因性因子」として、PPAR α リガンドに着目した。マウス培養白色脂肪細胞を用いて、合成PPAR α リガンドであるフィブラートが脂肪細胞の分化を促進し、インスリン依存的なグルコース取り込みを促進する一方、トリグリセリドの蓄積は変化させないことを見いだした。そこで、脂肪酸酸化について検討したところ、フィブラートは脂肪酸酸化関連遺伝子の発現量を増加させるとともに、脂肪酸酸化を増加させた。また、肥満モデルマウスにおいてフィブラートによるPPAR α の活性化は、肥満発症を抑制するとともに、糖代謝を改善することを明らかにした。
2. PPAR α 作用は種差のあることが知られているため、ヒト由来多能性幹細胞から分化させた白色脂肪細胞を用いてフィブラートによる脂肪細胞の分化及びエネルギー代謝への影響を検討した。その結果、マウス脂肪細胞を用いた場合と同様に、フィブラートはヒト白色脂肪細胞の分化を促進する一方、脂肪酸酸化を亢進することにより細胞内脂肪蓄積を抑制することを見いだした。
3. 甲状腺ホルモンT3は、骨格筋などにおけるエネルギー産生亢進に関与することが知られているが、白色脂肪細胞のエネルギー代謝における役割は知られていなかった。そこで、ヒト由来多能性幹細胞から分化させた白色脂肪細胞を用いて、脂肪細胞のエネルギー代謝におけるT3の役割を検討したところ、T3によりミトコンドリアのエネルギー代謝関連遺伝子の発現量が増加することを見いだした。さらに、エネルギー消費に重要な役割を果たす熱産生分子、UCP1タンパク質の発現量が増加するとともに、脂肪酸酸化や酸素消費が促進されることを明らかにした。すなわち、T3がヒト脂肪細胞においてミトコンドリア増生やUCP1の発現を促進し、白色脂肪細胞におけるエネルギー消費を増加させる内因性因子であることを見いだした。

以上のように、本論文は、白色脂肪細胞においてエネルギー消費を増加させる外因性因子及び内因性因子の作用機構をはじめて詳細に検討し、白色脂肪細胞のエネルギー消費が、肥満や糖尿病の改善をもたらすことを明らかにしたものであり、食品機能学、栄養化学、生命有機化学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23年7月21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) Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公開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