

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 鴨志田 祐己

生活習慣病に関する研究を行う上で、動物個体を用いた表現系の解析は極めて重要である。本論文では、ショウジョウバエとマウスという 2 種類のモデル生物を用いて、脂質代謝制御を担う新規因子の探索系の構築および高次機能解析を通じて、生活習慣病治療に対する新規標的因子の同定を試みた。

第 1 章では、昆虫の変態期に生じる代謝変動に着目したことから始まり、変態誘導ホルモン・エクダイソンの受容体である EcR (Ecdysone receptor) がショウジョウバエの脂肪組織である Fat body において、転写制御依存的に脂質代謝を制御していることを見出した。さらに、新規 EcR の転写制御因子の同定を目指し、EcR が転写依存的に脂肪蓄積量を制御していることを利用して、脂質蓄積量を指標としたショウジョウバエの *in vivo* RNAi スクリーニングを考案・構築した。EcR のヒトホモログは、代謝制御を担う核内受容体 LXR, FXR であることから、今回のスクリーニングで同定される因子のヒトホモログは、LXR, FXR の転写制御を介して、代謝制御に寄与することが考えられ、生活習慣病治療に対する新規標的となることが期待できる。

第 2 章では、機能未知な RNA 結合タンパク質 D8 の欠損マウスが雄特異的に寿命延長していることを見出したことをきっかけとし、D8 による寿命制御機構の解明を試みた。D8 欠損マウスは、加齢に伴う肥満に対して抵抗性を有するとともに、インスリン感受性が雄特異的に亢進していることが明らかになった。既知の寿命延長手段として、摂取カロリーの制限が知られているため、D8 は代謝制御を介して寿命の制御を行っている可能性が示された。そこで、D8 を欠損させた状態で 3T3-L1 細胞や MEF を脂肪細胞分化誘導させたところ脂肪細胞分化の抑制が確認されたため、D8 欠損マウスがやせ型の表現系を示す原因として、脂肪細胞分化の減少が示唆され、実際に D8 欠損マウスの脂肪組織では、脂肪細胞分化シグナルの mRNA 発現量の減少が確認された。さらに、D8 欠損マウスにおいてインスリン感受性が亢進している分子機構の解明を目指した。その結果 D8 欠損マウスの脂肪組織では、インスリン感受性の悪化を惹起すると考えられている小胞体ストレスや細胞の老化 (Senescence) シグナルの mRNA 発現の抑制が認められた。このことから、D8 が直接的あるいは間接的に小胞体ストレスや Senescence を制御し、それらの制御を介してインスリン感受性の調整を行っていることが示唆された。加えて、カロリー制限を行ったマウスの脂肪組織では、D8 の mRNA、タンパク質レベルでの発現抑制が認められたことから、D8 欠損マウスがカロリー制限を模倣して寿命延長の表現型を呈していることが示唆されるとともに、カロリー制限に伴う寿命延長は、D8 の発現抑制を介している可能性が示された。最

後に、D8 が抗肥満・糖尿病の治療の標的となりうるかどうかを検討するため、D8 欠損マウスに対する高脂肪食負荷実験を行った。その結果、D8 欠損マウスでは高脂肪食負荷に伴う肥満・インスリン感受性の悪化が軽減することが認められた。以上のことから、肥満・糖尿病の標的として、D8 が有用である可能性が示唆された。

本論文では、2 種類のモデル生物を用いて、新規代謝制御因子の同定法の構築・機能解析を試みている。第 1 章では、新規脂質代謝制御因子の同定のためのスクリーニング系を構築し、第 2 章では、D8 が肥満・糖尿病治療の標的になりうることが示された。今後、生活習慣病の蔓延が予想される現代社会において、生活習慣病の治療法の確立は急務である。従って、本研究にて提示されたスクリーニング系の活用や、D8 による代謝制御の分子機構の解明を進めることで、今後有用な生活習慣病に対する新規標的因子の同定が期待される。

以上のことから、本論文は博士論文としての水準を満たしており、申請者に対して、博士（農学）の学位を授与できると認める。