

## 審査の結果の要旨

氏名 李 雪

本論文は、「Lipodystrophy and cold intolerance in mice lacking *Cnot3* in adipose tissue-specific manner」(和訳：脂肪組織特異的 *Cnot3* 欠損マウスに見られる脂肪異常栄養症と寒冷不耐症)と題し、英文で書かれている。

先進各国では肥満とそれに基づくメタボリックシンドローム患者の増加が深刻な社会問題となっており、生活習慣病発症の分子メカニズムの解明が期待されている。mRNA分解酵素の一つであるCCR4-NOTポリA分解酵素複合体がエネルギー恒常性の維持に関与しており、代謝酵素の mRNA 発現を制御していることが報告されている。CCR4-NOT複合体の構成因子であるCNOT3はエネルギー恒常性維持に関わることが示されている。つまり、CNOT3 遺伝子ヘテロ欠損マウスは痩せの表現型を示し、CNOT3 発現の減少は、脂肪組織の減少とインスリン感受性の亢進を引き起こすことが報告されている。本研究では、CNOT3 の脂肪組織特異的遺伝子欠損 (*Cnot3<sup>ad/-</sup>*)マウスを作製し、CNOT3 の脂肪組織における機能を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. まず、Cre-loxP システムを用いて、CNOT3-lox マウスにアディポネクチン遺伝子のプロモーターにより発現制御される Cre リコンビナーゼ発現マウスを交配させることによって、脂肪組織特異的 CNOT3 欠損マウスを作製した。

2. 脂肪組織特異的 CNOT3 欠損マウスと野生型マウスを用いた機能解析によって、脂肪組織特異的CNOT3 の欠損が、脂肪組織の機能、発達異常を生み出すことが示唆された。全身ヘテロ型のマウスとは違い、*Cnot3<sup>ad/-</sup>*マウスは痩せの表現型が見られなかった。野生型に比べて、*Cnot3<sup>ad/-</sup>*マウスは白色脂肪組織が縮小していたが、褐色脂肪組織が増大していた。それに伴い、*Cnot3<sup>ad/-</sup>*マウスの肝臓等に異所性に脂肪蓄積が生じてきた、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高脂血症等多くの代謝性合併症を呈していた。以上の結果より、脂肪組織特異的CNOT3 の欠損が、lipodystrophy (脂肪異常栄養症) の症状に至ることが示唆された。

3. 脂肪組織特異的 CNOT3 の欠損による脂肪異常栄養症の発症のメカニズムについて調べた。脂肪組織における CNOT3 の欠損はアポトーシスおよび炎症誘導によって、脂肪異常栄養症の発症に関与していることを示唆された。

4. また、*Cnot3<sup>ad/-</sup>*マウスにおいては、高脂肪食負荷による肥満に耐性を示した。

5. 現在進行中の分子レベルの解析と併せて、CNOT3 の脂肪組織での作用機構や脂肪異常栄養症の発現機序に CCR4-NOT ポリ A 分解酵素複合体の作用機構を議論する。

以上、本論文は、脂肪組織特異的 CNOT3 の欠損が、脂肪異常栄養症の症状に至ることを明らかにした、脂肪異常栄養症の発現機序の解析に新たな貢献をなすと考えられ、本研究により、脂肪異常栄養症の発現機序の理解を深めてきた。本研究で得られた新たな知見が、この治療困難な疾患

の管理を大きく変える可能性がある。

なお、本論文は、森田 斉弘 博士・鈴木 亨 博士・山本 雅 博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究の計画及び実験の遂行を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(医学)の学位を授与できると認める。