

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	江草 玄太郎
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Selective activation of PPAR α maintains thermogenic capacity of beige adipocytes (PPAR α の選択的活性化はベージュ脂肪細胞の熱産生能を維持する)			
論文審査担当者			
主査	教授	酒井 規雄	印
審査委員	教授	今泉 和則	
審査委員	准教授	菅野 啓司	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>近年、熱産生関連脂肪細胞であるベージュ脂肪細胞が抗肥満治療の標的として注目されている。著者らは、ベージュ脂肪細胞の臨床応用を検討するにあたって、ベージュ脂肪細胞の機能維持に関連する転写因子ならびに、その転写調整機構について探索を行った。</p> <p>まず、ベージュ脂肪細胞を <i>in vitro</i> ではマウス鼠径部白色脂肪組織より単離し不活化した脂肪前駆細胞へ PPARγ アゴニストである Rosiglitazone を用いて、また <i>in vivo</i> ではマウス生体に 83 アドレナリン受容体刺激薬である CL316,243 を用いて鼠径部白色脂肪組織中に分化誘導した。その後、それぞれの分化刺激を除去し発現の低下した遺伝子群について RNA-seq で解析し、転写因子 <i>Ppara</i> の発現が共通して低下することに着目した。著者らは PPARα がアゴニストにより活性化されて転写調節能を発揮する点に着目し、誘導したベージュ脂肪細胞の分化刺激を PPARα に特に選択的な作用をもつとされる選択的 PPARα モジュレーターの Pemafibrate へ切り替え、ベージュ脂肪細胞の熱産生能にどのような影響があるかを検証した。Rosiglitazone を用いて誘導したベージュ脂肪細胞の分化刺激を Pemafibrate に切り替えると、分化刺激を除去した群に比べて、<i>Ucp1</i> をはじめとする熱産生関連遺伝子の発現は維持され、細胞酸素消費量は有意に増加した。</p> <p>次に、著者らはマウス鼠径部白色脂肪組織中に CL316,243 を用いて分化誘導したベージュ脂肪細胞に Pemafibrate が与える影響について、30°C の温熱的中性域ならびに、高脂肪食負荷下に検討した。Pemafibrate へ切り替えた群では、分化刺激を vehicle に切り替えた群と vehicle のみの投与を続けた群に比べ、体重増加と、腹腔内ブドウ糖負荷試験で糖負荷 30 分後の血糖値上昇が有意に抑制された。また、鼠径部白色脂肪組織中で UCP1 などの熱産生関連遺伝子・蛋白の発現が増加し、組織学的にも UCP1 染色陽性のベージュ脂肪細胞が維持されていることを確認した。さらに、Pemafibrate へ切り替えた群では、鼠径部脂肪組織の酸素消費量は増加していた。以上から、著者らは <i>in vitro</i>、<i>in vivo</i> で分化誘導したベージュ脂肪細胞の熱産生能が、Pemafibrate の投与により維持されることを示した。</p> <p>さらに、著者らは Pemafibrate による熱産生遺伝子の転写調節機構について、標的遺伝子の転写調節領域に結合する転写因子に着目し検討した。<i>In vitro</i> で Rosiglitazone を用いてベージュ脂肪細胞を誘導、その後分化刺激を Rosiglitazone で継続した群、既存の選択的 PPARα アゴニストの GW9578 へ切り替えた群、Pemafibrate へ切り替えた群から得られた RNA-seq の解析から、Pemafibrate の調節する遺伝子群は GW9578 の調節する遺伝子群とは異なった特徴があり、遺伝子群のプロモーター領域に結合する転写因子は両群で全く異なっていることが判明した。ここで著者らは、Pemafibrate の調節する遺伝子群のモチーフ解析で得られた転写因子のリストの中で、特に E-twenty-six(ETS) transcription factor ELK1 に着目した。ELK1 をノックダウンした脂肪前駆細胞では、Pemafibrate の投与による熱産生遺伝子群の発現誘導が十分にできなかったことから、ELK1 が</p>			

Pemafibrate の熱産生遺伝子群誘導機構に必要なことを明らかにした。共免疫沈降、クロマチン免疫沈降法での評価から、ELK1 は MED23 を介して PPAR α と転写複合体を形成しており、Pemafibrate の投与で *Ucp1* 転写開始点近傍へ PPAR α 、ELK1 が共局在し、その共局在性が増加することを示した。以上から、著者らは ELK1 が Pemafibrate による熱産生遺伝子誘導における PPAR α の重要な Co-factor の一つである可能性を示した。

以上から、本論文は PPAR γ アゴニストと 83 アドレナリン受容体刺激薬を用いて分化誘導したベージュ脂肪細胞の維持に関する共通の因子として PPAR α を見出し、選択的 PPAR α モジュレーターの Pemafibrate がベージュ脂肪細胞の熱産生能維持に有用であることを示した。その機序として、新たに ELK1 という転写因子に着目し、解析した点についても興味深い。Pemafibrate は実臨床で広く使用されており、本研究で得られた知見は、熱産生脂肪を用いた副作用の少ない抗肥満治療研究の発展に寄与するものと期待される。

よって、審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。