

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬学）	氏名	トン ミナ (Thon Mina)
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
Investigation of pathophysiological factors and pharmacological targets for ameliorating leptin resistance in obesity.			
論文審査担当者			
主査 檀木 修		印	
審査委員 森岡 徳光			
審査委員 古武 弥一郎			
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>肥満は糖尿病，脂質異常症，高血圧等の生活習慣病の主要な危険因子となる。従って，肥満の発症機構並びにその治療薬の開発は，これらの生活習慣病の予防において重要な研究と位置付けられる。しかしながら，肥満発症機能の詳細については不明な点が多く残されている。レプチンは主として中枢神経系の視床下部神経細胞に作用して摂食抑制，エネルギー代謝亢進作用を惹起させる。肥満の病態形成に関与している原因として，抗肥満因子であるレプチンが効きにくくなる状態即ち，「レプチン抵抗性」の関与が示唆されているがその詳細な分子機構については明らかにされてない。近年，小胞体内に異常タンパク質が蓄積することによって惹起されるストレス，即ち小胞体ストレスがレプチン抵抗性の発症に関わることが示されたが，その詳細な機構については不明である。そこで本研究では，レプチン抵抗性形成に関わる原因因子の解明とその創薬標的を明らかにすることを目的に検討を行った。</p> <p>レプチン抵抗性並びに小胞体ストレスを誘発させる生理的因子に関しては未だ不明な点が多く残されている。そこで生理的 OB-Rb レプチン受容体を恒常的に発現させたヒト神経芽細胞腫である SH-SY5Y 細胞を用いてレプチン抵抗性形成に関わる因子の解明を試みた。検討の結果，デヒドロアスコルビン酸を処置することで，レプチンのシグナル伝達の下流で惹起される STAT3 の活性化が抑制されることが明らかになった。さらに，デヒドロアスコルビン酸処理により小胞体ストレス応答因子である glucose regulated protein 78 (GRP78)，C/EBP homologous protein (CHOP)，X-box-binding protein 1(XBP-1) splicing が惹起され，小胞体ストレスが誘発される可能性が示された。また，パルミチン酸処理並びに 1 価不飽和脂肪酸合成酵素であるステアリル-CoA 不飽和</p>			

化酵素 (stearoyl-CoA desaturase ; SCD) の阻害薬処理・ノックダウンによりレプチンシグナルが抑制されることが明らかになった。従って、飽和脂肪酸の過剰蓄積がレプチン抵抗性形成の原因となる可能性が示された。以上より、デヒドロアスコルビン酸並びに膜の飽和化がレプチン抵抗性の一つの原因となる可能性が示された。

さらにレプチン抵抗性形成機構について検討を重ねた結果、小胞体ストレスによって誘導される分子シャペロンとして知られている GRP78 がレプチンシグナル活性化に寄与することが明らかになった。即ち GRP78 の過剰発現によりレプチンシグナルが増強し、GRP78 ノックダウンによりレプチンシグナルが抑制されることが明らかになった。さらにインスリンは GRP78 の誘導を惹起することによりレプチンシグナルを増強させることが示された。興味深いことにレプチン自身も GRP78 の誘導を惹起することが明らかになった。さらに興味深いことに、レプチンによる GRP78 の誘導機構は小胞体ストレス応答経路を介さず phosphatidylinositol 3-kinase-mechanistic target of rapamycin (PI3K-mTOR) 経路により惹起されることが示唆された。加えてレプチンは、小胞体ストレスによる神経細胞死を抑制することが示された。従って、レプチンは GRP78 の誘導を惹起することで自身のシグナルをポジティブに活性化させると同時に神経細胞保護的に機能している可能性が示された。従って、中枢神経系においてインスリンはレプチンと強調して小胞体ストレスに対抗している可能性が示された。以上より、GRP78 を標的とした薬物はレプチン抵抗性改善薬の有用なターゲットとなりうる可能性が示された。

以上の結果から、本論文は薬物治療学を始め、薬学の発展に寄与するところが大きいものと高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（薬学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。