

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (学 術)	氏名	成松 勇樹
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
<p>マウスにおける視床下部分泌性小タンパク質 NPGL/NPGM がエネルギー代謝調節に及ぼす影響</p> <p>(Effects of neurosecretory protein GL and neurosecretory protein GM on energy homeostasis in mice)</p>			
論文審査担当者			
主 査	教 授	浮穴 和義	
審査委員	教 授	古川 康雄	
審査委員	教 授	矢中 規之	
審査委員	教 授	箕越 靖彦 (自然科学研究機構 生理学研究所)	
〔論文審査の要旨〕			
<p>本論文は、脊椎動物の視床下部に存在する小タンパク質 neurosecretory protein GL (NPGL)とそのパラログ因子である neurosecretory protein GM (NPGM)について、C57BL/6 系統マウスを用いて研究したものである。</p> <p>第1章の序論では、本研究の背景と目的を述べている。NPGLは、ラットにおいて、過食や脂肪蓄積に関与することが示唆されている。一方、NPGMの哺乳類における生理機能解析は殆どなされていない。また、NPGLとNPGMが慢性炎症や糖・脂質代謝状態に及ぼす影響は明らかにされていなかった。そのため本研究では、マウスにおいてNPGL及びNPGMがエネルギー代謝調節に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。</p> <p>第2章では、野生型マウスにおけるNPGL前駆体遺伝子(<i>Npgl</i>)過剰発現が糖・脂質代謝に及ぼす影響を解析した。アデノ随伴ウイルスを用いた長期的な<i>Npgl</i>過剰発現実験を行った結果、摂食量・体重・白色脂肪組織重量・肝臓重量が顕著に増加した一方で、エネルギー消費量が減少した。また、血中インスリン濃度が増加したが、血糖値や血中脂質に影響は認められなかった。そこで、<i>Npgl</i>過剰発現マウスの耐糖能・インスリン感受性を評価した。その結果、肥満に伴う耐糖能異常やインスリン抵抗性は認められなかった。続いて、耐糖能異常やインスリン抵抗性の基盤病態である慢性炎症に及ぼす影響を解析した。その結果、内臓脂肪組織において、抗炎症性マクロファージのM2マクロファージに対する炎症性マクロファージのM1マクロファージの存在比が減少した。以上のことから、NPGLは脂肪組織における慢性炎症を抑制することで、糖・脂質代謝異常を伴わない代謝的に健康的な肥満(metabolically healthy obesity: MHO)を誘導することが示唆された。</p> <p>第3章では遺伝子改変マウスにおいてNPGMが糖・脂質代謝に及ぼす影響を解析した。CRISPR-Cas9システムを用いて、NPGM前駆体遺伝子(<i>Npgm</i>)の下流にDNA組換え酵素であるCreを組み込んだNPGM-Creマウスを作製し、NPGMニューロン特異的な解析を行った。まず、NPGMニューロン特異的に<i>Npgm</i>過剰発現を行った結果、白色脂肪組織重量が増加した。次に、人工リガンド(CNO)特異的に活性化する人工受容体(DREADD)を用いて、慢性的なNPGMニューロンの活動が全身のエネルギー代謝調節に及ぼす影響を</p>			

検証した結果、CNO 投与から 1 日後の体重増加量が上昇した一方で、その効果は 2 日目以降には消失した。最後に、アポトーシス誘導酵素であるカスパーゼの改変型を用いて、NPGM ニューロンを特異的に除去する実験を行った。その結果、摂食量や体重、脂肪組織重量に変化は認められなかったが、耐糖能がわずかに悪化した。また、皮下脂肪組織における M1 マクロファージの存在比が増加した。以上の結果から、NPGM は脂肪蓄積に関与し、NPGM ニューロンは脂肪組織における炎症反応を介して耐糖能を調節していることが示唆された。

第 4 章では、第 2・3 章の結果を受けて結論を述べている。本研究により、マウスにおいて NPGL は脂肪組織における慢性炎症を抑制して MHO を誘導する因子であること、NPGM は脂肪蓄積や、脂肪組織における慢性炎症を抑制することで、耐糖能を維持する可能性を示した。

以上、審査の結果、本論文は統合生命科学研究科学位論文評価基準を満たし、著者は博士（学術）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。