

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 服部 一輝

通常我々の体は、細胞および個体レベルでの代謝恒常性が保たれた状態にあるが、ひとたびこのバランスが崩されると様々な問題が生じる。その一つの例が「肥満」である。肥満は、個体のエネルギー摂取と消費のバランスが崩れた病態であると捉えることができ、2型糖尿病やアテローム性動脈硬化を始めとする様々な疾患に寄与していることが示唆されている。さらには、脳梗塞や心筋梗塞などを介して、時には人を死にさえ導く重篤な疾患である。我が国においても全人口の2割から3割もの人々が「肥満者」であると言われている現状でありながら、肥満が引き起こされる詳細な分子メカニズムに関しては不明な部分が多く、特定の分子をターゲットとした抗肥満薬開発も遅れていると言わざるを得ない。

抗肥満薬の一つの標的である脂肪組織は2種類に大別されるといわれ、白色脂肪組織が「エネルギー貯蔵」を主な目的とする器官であるのに対し、褐色脂肪組織はむしろ「エネルギー消費」を担う器官であると考えられている。褐色脂肪細胞は、クリステが発達したミトコンドリアを豊富に持ち、Ucp1という脱共役タンパクを介した熱産生を盛んに行なっている。近年、活性のある褐色脂肪組織が成人において存在することが証明され、その活性と体脂肪率が逆相関することが報告された。これらの事実より、褐色脂肪組織における体熱産生系の働きを促すことによって、エネルギー消費を亢進させ、抗肥満効果を期待する治療戦略に注目が集まっている。

これまでの報告から、脂肪分化や脂質代謝などといった代謝系経路においてp38やJNKなどのストレス応答性キナーゼの関与が示唆されているが、これらの分子の活性制御のために上流でどのようなシグナル伝達が行われているかに関しては未知な点が多い。p38およびJNKは、3段階により構成されるストレス応答性 Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) 経路の最下流に位置する分子であり、その上流には MAPK Kinase Kinase (MAPKKK) および MAPK Kinase (MAPKK) の存在が知られている。

MAPKKKの一つであるASK1は、ヒトの脂肪組織において発現が確認されており、「代謝」という観点においてはインスリン抵抗性などとの関わりが示唆されているものの、それらの分子基盤を含め、代謝系経路における詳細な機能に関しては全く解析がなされていない。そこで申請者は、脂肪組織を含む「代謝」に深く関わる組織におけるASK1の役割に注目することとした。また、所属研究室におけるこれまでの知見から、ASKファミリーを構成するASK1, ASK2, ASK3は互いに相互作用し合い、協同的に機能を発揮する場面が存在すること

が示唆されている。このような背景に基づき、「代謝」に関わるシグナル伝達経路における ASK ファミリー分子の機能解明が本研究の目標として設定された。

以下に、本研究において新たに得られた主な知見を記す。

1. ASK1 欠損マウスの褐色脂肪組織において Pgc1a や Dio2 などといった複数の体熱産生系遺伝子の発現量が低下していること。
2. 体熱産生において最も重要な機能を果たしていると考えられる Ucp1 の mRNA, タンパクレベルでの発現量が ASK1 欠損マウスの褐色脂肪組織で低下していること。
3. ASK1 欠損マウス由来の初代培養褐色脂肪細胞においても Ucp1 の発現低下が見受けられること。
4. 未成熟褐色脂肪細胞において ASK1-p38 経路が $\beta$ アドレナリン刺激によって活性化され、Ucp1 の発現誘導を導くこと。
5. PKA が ASK1 の活性化を導くこと。
6. ASK1 欠損マウスが飢餓条件下において低温刺激脆弱性を示すこと。
7. 白色脂肪組織における褐色脂肪様細胞の出現に ASK1 が寄与していること。

未成熟な褐色脂肪細胞内において、PKA-ASK1-p38シグナルが活性化されることによって、熱産生を担う Ucp1 の発現を誘導し、成熟した褐色脂肪細胞の形成が導かれることが本研究により明らかとなった。これまでの報告において、Ucp1 の発現誘導に対して PKA および p38 が関与していることは示唆されていたが、その PKA 経路と MAPK 経路とのシグナル伝達経路のつながりを明らかにしたのは、本研究が初めてである。また、この経路依存的に Ucp1 発現陽性 (Ucp1+) な成熟褐色脂肪細胞が作られることが、低温刺激に対抗して体温を維持することに寄与していることが示唆された。

冒頭に述べたように、活性のある褐色脂肪細胞の増加が抗肥満効果をもたらすという説に則ると、未成熟な褐色脂肪細胞内の ASK1 を活性化させることによって Ucp1 の発現を伴う褐色脂肪細胞の成熟化を促し、抗肥満効果をもたらされることが期待される。また、白色脂肪組織における Ucp1+ な細胞の誘導に対しても ASK1 が寄与していることを本研究において明らかとなった。これらの結果から、褐色脂肪組織のみならず白色脂肪組織内の Ucp1+ な細胞の成熟に対しても類似した ASK1 経路が寄与している可能性があり、双方の脂肪組織において ASK1 を活性化させることで相乗的な抗肥満効果をもたらす可能性があると考えられる。

以上より、本研究は博士 (薬学) の学位を与えるに値するものであると判断した。