

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 松村 卓郎

〔題名〕

肝臓における時計遺伝子の異常は肝臓と筋肉におけるエネルギー代謝を障害しうる
(Liver-specific dysregulation of clock-controlled output signal impairs energy metabolism in liver and muscle.)

〔要旨〕 **目的と序論**：体内時計の本態である時計遺伝子の発現異常が糖尿病を始めとした代謝性疾患の誘因になることが明らかになっているが、詳細なメカニズムは分かっていない。時計遺伝子であるアルブミン D 部位結合タンパク質 (DBP) は D-box を介して多くの遺伝子の転写を活性化し, E4 プロモーター結合タンパク質 4(E4BP4) は D-box への競合的結合によって DBP 依存性の転写活性を抑制し, 互いに拮抗的に作用する。概日時計の中核である視交叉上核とは別に, 肝臓, 腎臓, 膵臓などの末梢組織にも概日時計が存在する。肝臓は, 摂食状態と絶食状態の移行において代謝恒常性を司る主要な器官の一つである。肝臓の時計遺伝子は, 摂食-絶食サイクルに連動して何らかの役割を担っている可能性が高く, 我々は, 近年重点的に研究を続けている DBP, E4BP4 にターゲットを絞り, 肝臓と筋肉の代謝における役割を検討した。

方法: 肝臓における DBP ならびに E4BP4 の役割を検討するためにマウスアルブミン遺伝子プロモーター(MAP)下で肝細胞特異的に E4BP4 を過剰発現するマウスを作製し, 糖および脂質代謝について解析した。

結果: MAP-E4BP4 マウスでは, インスリン負荷試験において著明なインスリン抵抗性の増大が認められた。またピルビン酸負荷試験における血糖値の上昇, 糖新生系酵素の発現レベルの増加が認められ, MAP-E4BP4 マウスは肝インスリン抵抗性の増大を呈することがわかった。興味深いことに MAP-E4BP4 マウスでは, インスリン投与後の腓腹筋におけるインスリン感受性の低下が認められ, 非活動時間帯における呼吸商の増加と血中遊離脂肪酸の変動の減少も認められた。つまり肝臓における DBP シグナルにおける低下によって, 非活動時間におけるエネルギー源としての脂質の利用が低下し, 同時に筋肉におけるインスリン抵抗性が増大していることが示唆された。

結論: 肝臓の時計遺伝子 DBP, E4BP4 は, 肝だけでなく, 骨格筋におけるインスリン感受性も調節していると考えられた。この脂肪酸を介した肝臓と筋肉の臓器連関が示唆され, そのさらなる解明は, 新たな代謝疾患の予防や治療法の開発につながっていく可能性がある。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1613 号	氏 名	松 村 卓 郎
論文審査担当者	主査教授	中 井 彰	
	副査教授	篠 田 晃	
	副査教授	谷 澤 幸 生	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
肝臓における時計遺伝子の異常は肝臓と筋肉におけるエネルギー代謝を障害しうる			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Liver-specific dysregulation of clock-controlled output signal impairs energy metabolism in liver and muscle. (肝臓における時計遺伝子の異常は肝臓と筋肉におけるエネルギー代謝を障害しうる)			
掲載雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications 第 534 巻 第 1 号 P. 415 ~ 421 (2021 年 1 月 掲載 doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.11.066)			
(論文審査の要旨)			
<p>目的と序論: 時計遺伝子の異常が糖尿病を始めとした代謝性疾患の誘因になることが明らかになっている。アルブミン D 部位結合タンパク質 (DBP) は D-box を介して多くの遺伝子の転写を活性化し、E4 プロモーター結合タンパク質 4 (E4BP4) は D-box への競合的結合によって DBP 依存性の転写活性を抑制し、拮抗的に作用する。概日時計の中核である視交叉上核とは別に、肝臓、膵臓などの末梢組織にも概日時計が存在する。肝臓は摂食・絶食状態の移行において代謝恒常性を司る主要な器官の一つである。肝臓の時計遺伝子は、摂食・絶食サイクルに連動して何らかの役割を担っている可能性が高く、DBP と E4BP4 にターゲットを絞り、肝及び全身代謝における役割を検討した。</p> <p>方法: 肝臓における DBP と E4BP4 の役割を検討するためにマウスアルブミン遺伝子プロモーター(MAP)下で肝細胞特異的に E4BP4 を過剰発現するマウスを作製し、糖および脂質代謝について解析した。</p> <p>結果: MAP-E4BP4 マウスでは、糖新生系酵素の発現の増加とピルビン酸負荷試験における血糖値の上昇が認められ、肝でのインスリン作用の減弱が示唆された。一方、インスリン負荷試験にてインスリン抵抗性の増大とインスリン刺激後の腓腹筋における糖取り込み、Akt リン酸化の低下が認められた。血中遊離脂肪酸濃度の上昇、非活動期での呼吸商の増加も認められた。肝臓における DBP シグナルの低下は非活動時間におけるエネルギー源としての脂質の利用低下と骨格筋におけるインスリン抵抗性増大をもたらすことが示唆された。</p> <p>結論: 肝臓における DBP と E4BP4 は、肝臓での代謝を調節し、同時に骨格筋におけるインスリン感受性にも影響を与える。脂肪酸代謝を介した肝臓と筋肉の臓器連関が示唆され、そのさらなる解明は、新たな代謝疾患の予防や治療法の開発につながる可能性がある。</p> <p>本研究は、肝臓での DBP/E4BP4 シグナルの変調が肝臓での代謝変化とさらには骨格筋のインスリン抵抗性を惹起することを示した。時計遺伝子を介する臓器連関の存在を初めて明らかにしたものであり、学位論文として価値があると認められた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			