

【260】

氏 名 (本籍)	原 田 春 美 (秋 田 県)		
学 位 の 種 類	博 士 (環 境 学)		
学 位 記 番 号	博 甲 第 5411 号		
学位授与年月日	平成 22 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審 査 研 究 科	生命環境科学研究科		
学 位 論 文 題 目	酸化ストレス誘導タンパク質 <b>A170/Sqstm1</b> の摂食調節機構における役割		
主 査	筑波大学教授	理学博士	石 井 哲 郎
副 査	筑波大学教授	博士 (医学)	土 屋 尚 之
副 査	筑波大学教授	医学博士	松 崎 一 葉
副 査	筑波大学准教授	理学博士	野 本 信 也

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

本論文は、酸化ストレス誘導タンパク質 A170/Sqstm1 (Sequestosomel) の生理的機能解明を目的として、当該遺伝子欠損マウスを用いた個体レベルでの解析から摂食調節機構における本タンパク質の生理機能を明らかにした成果をまとめたものである。

Sqstm1 は、1996 年に石井らが酸化ストレスによって誘導される新規タンパク質 A170 としてクローン化し、ヒトおよびラットでのホモログとしてそれぞれ p62、ZIP が報告されている。これまでに Sqstm1 遺伝子を破壊したマウスは加齢に伴った肥満およびメタボリックシンドロームを発症することを本研究室で宇和山らが明らかにした (宇和山、2005 年度筑波大学博士学位論文)。

本研究では、このマウスの肥満形成の仕組みについて解析した。はじめに酸素消費量の測定による基礎代謝量の推測および制限給餌下での体重の推移から Sqstm1 欠損マウスにおける肥満の原因が過食によることを明らかにした。その原因として、摂食調節因子の脳室内投与試験および血清生化学検査から Sqstm1 欠損マウスは若齢かつ非肥満時より中枢性のレプチン抵抗性を発症していることを明らかにした。さらに、Sqstm1 タンパク質が摂食中枢として知られる脳・視床下部領域に強く発現しており、レプチン作動性神経である POMC (proopiomelanocortin) 神経および NPY (neuropeptide Y) 神経内にも発現していることをそれぞれの神経で特異的に GFP タンパクを発現するマウスを用いて免疫染色法で確認した。Sqstm1 欠損マウスにおける標的神経細胞のレプチンシグナル伝達に関して解析を行った結果、パッチクランプ法を用いてレプチンによる POMC 神経細胞の電気生理学的活性化およびレプチン受容体下流に位置する転写因子 STAT3 のチロシンリン酸化 (活性化) は正常であることを確認した。しかしながら、Sqstm1 欠損マウスにおいてはレプチン刺激によりリン酸化した STAT3 の核移行率が著しく低下していることを見出した。

Sqstm1 は細胞内シグナル伝達の調節因子として、選択的オートファジーによるタンパク質分解系に関与することが知られており、骨、血管、肝などの恒常性を保つ機能が有ることが明らかとされている。近年、メタボリックシンドローム形成における酸化ストレスの関与は注目度を増しており、今後、摂食調節あるいは肥満抑制における Sqstm1 タンパク質の役割に関してさらなる研究の発展が期待される。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、種々の環境ストレス因子で誘導される Sqstm1 タンパク質の遺伝子を欠損したマウスが肥満症を形成する仕組みについて丁寧に手順を追って解析したものである。Sqstm1 を欠損したマウスは過食が原因で肥満となること、さらに摂食抑制ホルモンであるレプチンの作用が中枢において減弱していることを証明した。さらに、同マウスにおいて、視床下部神経細胞におけるレプチンシグナル伝達の異常がこれまで報告されていない仕組みで起きることを発見し、Sqstm1 タンパク質がレプチンシグナルに関与する可能性を初めて指摘した優れた研究成果であり、肥満に伴う種々の病態の予防や治療など重要な課題に関連する基礎研究として高い価値を有している。

よって、著者は博士（環境学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。