

氏名(本籍)	あお やま ひさ のり 青山久範(京都府)		
学位の種類	博士(生物工学)		
学位記番号	博甲第4031号		
学位授与年月日	平成18年3月24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	Control of Energy Metabolism through the Forkhead Transcription Factor Foxo1 (フォークヘッド型転写因子 Foxo1 のエネルギー代謝制御機構)		
主査	筑波大学教授	農学博士	深水昭吉
副査	筑波大学教授	農学博士	小林達彦
副査	筑波大学教授	博士(薬学)	柳澤純
副査	筑波大学助教授	博士(農学)	谷本啓司

論文の内容の要旨

食により誘導されるホルモンは体内エネルギー代謝に大きな影響を与え、これを担う器官を形成する細胞一つ一つに栄養(食)シグナルとして伝達される。シグナルを受け取った細胞は、調節因子を介して遺伝子発現レベルを変化させることで生体の代謝恒常性を維持するように応答する。栄養シグナルと細胞の代謝応答のアンバランスはエネルギー代謝に悪影響をもたらす、糖尿病など生活習慣病の発症原因の一つとなりうる。フォークヘッド型転写因子 Foxo1 は肝臓、膵臓、脂肪組織、骨格筋などのインスリン反応性臓器に発現し、インスリンシグナル依存的にリン酸化を受け、転写制御の場である核内から細胞質へ移行することで転写調節機能が制御される。Foxo1 の標的遺伝子には、糖新生律速酵素、酸化ストレスや細胞周期を制御する因子が報告されている。本研究は、生体のエネルギー代謝に重要な役割を担う肝臓と脂肪組織に着目し、Foxo1 の生理的応答機構を解析した。

まず始めに、肝臓での栄養シグナル依存的な Foxo1 の制御機構について解析を行った。その結果、絶食や摂食などの栄養シグナルにより Foxo1 のリン酸化や局在が制御されること、さらに糖尿病モデルである *db/db* マウスではその制御機構が破綻していることを見出した。Foxo1 の標的遺伝子に糖新生律速酵素である glucose-6-phosphatase (G6Pase) と PEPCK 遺伝子が既に報告されており、本研究の結果を合わせて考えると、Foxo1 は絶食時の代謝恒常性に必須な糖新生を制御することが考えられた。これに加えて *db/db* マウスでは、野生型マウスでみられた摂食による G6Pase と PEPCK 遺伝子の発現抑制効果がみられないことから、Foxo1 の制御機構破綻が糖新生の制御メカニズム異常の一端を担う可能性が示唆された。

次に、脂肪組織における Foxo1 の生理機能を解析する目的で、Foxo1 遺伝子を白色・褐色脂肪組織特異的に過剰発現させたトランスジェニックマウス (aP2-Foxo1 マウス) を作製し、Foxo1 の糖・脂質代謝制御機構について解析を行った。その結果、aP2-Foxo1 マウスの主な表現型として、脂肪組織の肥大化、血中脂肪酸量の増加、インスリン感受性の低下が観察された。さらに、直腸温を測定したところ、熱産生の低下が観察された。興味深いことに、aP2-Foxo1 マウスの脂肪組織では、糖の取り込みや脂肪の合成を担う代謝遺伝子や熱産生に関与する遺伝子の発現が顕著に低下しており、これらの遺伝子が Foxo1 により抑制される

可能性が示唆された。

以上の実験結果より、肝臓と脂肪組織における Foxo1 が全身のエネルギー代謝を制御するというモデルを提唱した。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究から、絶食時において肝臓と脂肪組織に発現する Foxo1 は、全身の細胞にそれぞれ糖や脂肪酸エネルギーを供給する生理機能を有することが推察される。肝臓において Foxo1 は、G6Pase や PEPCK といった糖新生律速酵素の発現量を転写レベルで上昇させることで、糖新生経路を活性化して糖エネルギーの供給を担う。これらの細胞は常に一定量のグルコースを必要とするため、Foxo1 は、エネルギー供給に必須な役割を果たすと考えられる。一方、絶食時環境下における脂肪組織の Foxo1 は、脂肪組織内の脂肪合成経路の遺伝子発現抑制を介して、筋肉や肝臓などに脂肪酸エネルギーの供給を担うと考えられる。血中脂肪酸は脂肪組織への流入（エステル化）および放出（脂肪分解）によってその量が巧妙に制御されているため、Foxo1 は脂肪組織への血中脂肪酸のエステル化を阻害することで、脂肪酸をエネルギー源として供給すると推察される。肝臓および脂肪組織における Foxo1 の生理機能をまとめると、Foxo1 は栄養シグナルに応答したエネルギー代謝調節分子であり、Foxo1 の制御異常が生活習慣病発症の分子基盤の一つである可能性を強く示唆したものである。

以上のように、本研究の成果は、栄養シグナルが肝臓と脂肪組織という空間的に異なる臓器において、Foxo1 を介して統合的に代謝を制御している可能性を初めて示したものであり、栄養化学領域にも大きく貢献するものと判断される。

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