

氏名(本籍)	おお いえ しょう へい 大家祥平(埼玉県)		
学位の種類	博士(学術)		
学位記番号	博甲第6514号		
学位授与年月日	平成25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	Epigenetic Control of rRNA Transcription in Liver Regulates Whole-Body Energy Expenditure (rRNA 遺伝子のエピジェネティック転写制御は、個体のエネルギー消費を制御する)		
主査	筑波大学教授	博士(薬学)	柳澤純
副査	筑波大学教授	農学博士	馬場忠
副査	筑波大学教授	農学博士	深水昭吉
副査	筑波大学准教授	博士(薬学)	木村圭志

論文の内容の要旨

正常な細胞機能を維持するためには、解糖系やTCAサイクルなどの「ATP産生系」と蛋白質の機能による「ATP消費系」のバランスが保たれていなくてはならない。両者のバランスが崩れ、ATPを中心としたエネルギー産生系が消費系に対して優位になれば、その生物個体は生活習慣病などの種々の疾患を発症する。一方、消費系が産生系に対して有意に働けば細胞のエネルギーは枯渇し、死を招く。このように、ATPの生産と消費のバランスを維持することは、細胞にとって極めて重要であるが、その分子メカニズムについては不明である。ATP代謝を制御する分子メカニズムが明らかになれば、そのネットワークを人為的に制御することによって、癌・生活習慣病・老化などの新たな治療戦略の開拓が期待できる。私は、エネルギー制御システムの一部を明らかにするため、核内小器官である核小体に注目して解析を進めてきた。核小体には、多数のリボソームDNA(rDNA)が存在し、そこからリボソームRNA(rRNA)が転写される。転写されたrRNAは、リボソームタンパク質と核小体内で複合体を形成し、細胞質に輸送され、タンパク質合成工場として機能する。細胞内のエネルギーの大部分は核小体でのリボソーム合成およびリボソームでのタンパク質合成によって消費されることから、エネルギー消費をコントロールするためには、核小体でのリボソーム合成を制御することが最も理にかなっている。先行研究において、新規核小体因子Nucleomethylin(NML)がヒストン脱アセチル化酵素SIRT1やヒストンメチル化酵素SUV39H1と複合体eNoSC(energy-dependent nucleolar silencing complex)を形成し、飢餓時にrRNAの転写抑制に働くことを明らかになった。つまり、eNoSCは、細胞内エネルギー量に応じてエピジェネティックにrRNAの転写を抑制し、エネルギー消費系の抑制に働くことが示唆された。本研究ではeNoSCを中心とするATP代謝制御ネットワークとその個体における役割、さらにネットワークの破綻と代謝疾患との関係を明らかにすることを目標とした。

そこで、私は全身においてNML遺伝子を欠損させたNML欠損マウスを作製し、NMLのrRNA転写抑制能が個体に与える影響を解析した。表現系解析の結果、NML欠損マウスは野生型に比べ体脂肪率が低く、低体重であることがわかった。体脂肪率の低下の原因として、脂肪燃焼代謝の活性化を予想し、NML欠損

マウスの呼吸商を測定した。その結果、NML 欠損マウスは野生型に比べ酸素消費量が高く、呼吸商が低いことが明らかになった。さらに高脂肪食負荷への応答性を調べたところ、NML 欠損マウスは野生型に比べ体重および体脂肪の増加率が低く、肝臓脂質量の蓄積量も低いことが明らかになった。以上の結果から、NML 欠損マウスは脂肪を優先的にエネルギー源として消費するエネルギー代謝の亢進が起きていることが予想された。次に、NML 欠損マウスの表現型の原因臓器を検討したところ、NML 欠損マウスの肝臓において、rRNA 転写が増加しており、エネルギー消費の指標である AMP/ATP 比率が増加していることを見出した。また、細胞内エネルギーセンサーとして働く、AMP 依存的キナーゼ (AMPK) が活性化していることも確認できた。AMPK の活性化は脂肪燃焼系を動かすことが報告されている。そこで、NML 欠損マウスの肝臓を用いてマクロアレイ解析し、脂質代謝関連遺伝子の転写量を網羅的に解析した。その結果、脂質合成促進遺伝子の転写量の減少と脂質分解促進遺伝子の転写量の亢進を見出すことができた。さらに、肝臓の初代培養細胞を単離し、脂質代謝の活性を評価した。その結果、脂質酸化活性の亢進と、脂肪合成活性の低下を見出すことができた。また、脂肪酸酸化の活性の場であるミトコンドリアの呼吸の亢進も見出すことができた。そこで、肝臓組織における NML 遺伝子の欠損が個体脂質代謝に与える影響を調べるために、肝臓特異的な NML 欠損マウスを作製した。高脂肪食負荷試験を行ったところ、全身性 NML 欠損マウスと同様に、コントロール群に比べ体重および体脂肪の増加率が低く、肥満抵抗性の表現型を示すことが確認された。以上の結果から、NML は細胞内のエネルギー消費系制御に関与するだけでなく、個体レベルでも肝臓での脂肪燃焼系を制御し、個体エネルギー代謝を制御する可能性が示唆された。以上の解析より、NML による核小体での rRNA 遺伝子のエピジェネティックな制御が、肝脂質代謝を主とした個体代謝制御に重要な役割を持つことが示唆された。

審査の結果の要旨

本論文で著者は、細胞内エネルギー消費調節制御が、個体エネルギー代謝制御への影響を解析した。その結果として、核小体因子 NML が肝臓において細胞内エネルギー消費系であるリボソーム合成を制御している事、肝臓内エネルギー消費制御が脂質からのエネルギー生産を亢進させる事を、NML 欠損マウスを解析することで明らかにした。特に、リボソーム合成制御はタンパク質合成調節を司ることが知られていたが、個体のエネルギー代謝にまで影響を及ぼすことを証明した点は特筆に値する。さらに、本研究から、NML タンパク質の機能阻害が、抗肥満薬につながることが示唆された。近年、先進国での食の欧米化などに伴い、肥満が深刻な問題になっている。NML の阻害剤は、細胞内エネルギーの消費に着目した新しい治療薬として期待される。

平成 25 年 2 月 6 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

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