

氏名	佐藤 葵		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 8265 号		
学位授与年月	平成 29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	人間総合科学研究科		
学位論文題目	栄養飢餓で活性化する転写因子 CREB3L3 は生活習慣病を予防・改善する		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	山縣 邦弘
副査	筑波大学教授	医学博士	正田 純一
副査	筑波大学講師	博士（農学）	蕨 栄治
副査	筑波大学講師	博士（医学）	村越 伸行

論文の内容の要旨

佐藤葵氏の博士学位論文は栄養飢餓状態で活性化する転写因子 CREB3L3 の肥満、糖尿病発症への影響を検討したものである。その要旨は以下の通りである。

（目的）

著者は主に肝臓で発現が多く、栄養飢餓時に活性化し、血中・肝臓中の脂質代謝を制御することが報告されている転写因子 CREB3L3 について、肥満・糖尿病への効果を明らかにし、生活習慣病の治療および予防へ応用することを目的として以下の実験を行っている。

（対象と方法）

著者は、肝臓における CREB3L3 の機能を明らかにするため、*Pck1* プロモーターを用いて活性型 CREB3L3 を発現させたトランスジェニック（CREB3L3-Tg）マウスと CREB3L3 の直接的なターゲット因子であり、生活習慣病の改善効果が注目されている FGF21 の欠損（*Fgf21*^{-/-}）マウスとの交配（CREB3L3-Tg, *Fgf21*^{-/-}）マウスに、高脂肪・高シヨ糖（HFHS）食を負荷し、食餌誘導性肥満や耐糖能障害への効果を検討している。肥満に対する CREB3L3 の効果に関しては、エネルギー収支を検討し、耐糖能障害においては、糖負荷試験やインスリン負荷試験にて評価した。また、CREB3L3 の新たなターゲット因子として、異なるデータセットの網羅的遺伝子発現解析から、*Kiss1* を見出し、そのプロモーター解析を行っている。

（結果）

著者は、CREB3L3-Tg マウスに HFHS 食を負荷すると、野生型（WT）マウスに比べ脂肪組織重量の増加抑制により体重の増加が顕著に抑制されること、CREB3L3-Tg マウスは体温が高値傾向にあり、酸素消費量が顕著に増加したことから、熱産生が亢進していることが示唆され、熱産生に関わる *Ucp1* の遺伝子発現を検討している。すると、褐色脂肪組織ではなく、皮下白色脂肪組織において *Ucp1* の発現

および、蛋白質量が顕著に増加していた。皮下白色脂肪組織の *Ucp1* の発現を上げる因子の一つとして *FGF21* が知られており、*CREB3L3* は直接 *FGF21* の発現を誘導することから *CREB3L3-Tg* マウスでは血中の *FGF21* 濃度が顕著に高いことを確認した。そこで *FGF21* の関与を明らかにするために、*CREB3L3-Tg, Fgf21*^{-/-} マウスで検討すると、体重増加の抑制がキャンセルされ、酸素消費量も *WT* マウスと同等に戻った。また、皮下白色脂肪組織の *Ucp1* 発現および、蛋白質量の増加も解除されることを見出した。

WT マウスに *HFHS* 食を負荷することで高血糖・高インスリン血症となる。しかしながら、*CREB3L3-Tg* マウスに *HFHS* 食負荷では耐糖能・インスリン感受性の悪化を抑制した。さらに、*CREB3L3-Tg, Fgf21*^{-/-} マウスにおいても、インスリン感受性の悪化も抑制した。インスリン感受性の悪化抑制メカニズムの一つとして、*CREB3L3-Tg* マウスの内臓白色脂肪組織では炎症関連遺伝子の発現低下がみられ、網羅的遺伝子発現解析の結果から、絶食と *CREB3L3-Tg* マウスの肝臓で発現が増加し、糖代謝に影響を与える可能性のある *Kiss1* に着目した。*Kiss1* にコードされる蛋白質 *KISSPEPTIN* は、肝臓から血中に分泌され、膵臓の β 細胞に作用しグルコース応答性のインスリン分泌を抑制することが報告されている。著者は、*CREB3L3* による *Kiss1* の発現制御機構を明らかにするため、プロモーター解析を行ったところ、*CREB3L3* が *Kiss1* プロモーターに直接作用することが明らかとなったとしている。

(考察)

CREB3L3 は肥満や糖尿病の悪化を抑制することが示された。そのメカニズムとしては、*CREB3L3* が *FGF21* を介して基礎代謝を増加させることで肥満を抑制し、基礎代謝の増加は、皮下白色脂肪組織での *Ucp1* 発現増加による熱産生の増加によることが示唆された。耐糖能障害においては、*FGF21* に依存しないメカニズムが存在することが示され、*FGF21* とは独立した新たな因子として、*Kiss1* を見出した。*KISSPEPTIN* はインスリン分泌を抑制することが知られているが、*CREB3L3* によるインスリン感受性の悪化抑制に関与するのかは、現在解析中である。著者は可能性として、① *KISSPEPTIN* が内臓白色脂肪組織の炎症を抑制した結果インスリン感受性の悪化を抑制する。② *KISSPEPTIN* のインスリン分泌抑制作用により高インスリン血症を抑制することにより、インスリン感受性の悪化を抑制する。などが考えられることを明らかにしている。

(結論)

CREB3L3 は脂質代謝を制御するだけでなく、肥満や糖尿病を予防する効果があることが明らかとなった。著者は、今後 *CREB3L3* による糖尿病抑制メカニズムを明らかにし、*CREB3L3* を誘導・活性化することで、新たな生活習慣病の治療および予防へと応用することが期待できるものであると結論づけている。

審査の結果の要旨

(批評)

著者は転写因子 *CREB3L3* の活性化により、肥満抑制、耐糖能障害抑制が期待され、そのメカニズムとして *FGF21* により誘導された *Ucp1* の白色脂肪における発現が脂肪燃焼、基礎代謝の亢進をもたらしたことによることを解明した。耐糖能障害改善については、*FGF21* の関与のないこと、*CREB3L3-TG* マウスにおける肝での *KISSPEPTIN* の発現増加から *KISSPEPTIN* の関与を想定して解析を継続している。高カロリー・高脂肪食摂取に伴う肥満、耐糖能障害のメカニズムの解明と同時に、転写因子 *CREB3L3* の活性調節が可能となれば、生活習慣病に対する新たな対処法、創薬につながる独創的研究と考えられ、今後の更なる研究の進展が期待される。

平成28年12月27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論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

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