

論文審査の結果の要旨

報 告 番 号	甲 第 1104 号	氏 名	徐 哲
論文審査担当者	主 査 山田 充彦 副 査 竹下 敏一 ・ 能勢 博		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>コエンザイム Q10(CoQ10)はミトコンドリアでエネルギー生産に関与する電子伝達系の重要な因子であり、疾患や加齢に伴い、組織含有量が減少することから治療薬や抗老化サプリメントとして使用されてきた。加齢生物学教室では、還元型 CoQ10 (CoQ10H₂)の補給が老化促進モデルマウス(SAMP1)の促進老化を遅延することを報告し(Yan et al, Exp Gerontol 2006)、CoQ10H₂の抗老化効果には酸化ストレスの抑制やミトコンドリア機能の活性化が関与することを示唆した (Tian et al, Antioxid Redox Signal 2013)。しかし、CoQ10H₂の抗肥満効果については、これまで注目されてこなかった。</p> <p>本研究では、CoQ10H₂の抗肥満効果とその作用機構を明らかにすることを目的に、II型糖尿病及び肥満のモデルマウス(KKAy マウス)、マウス線維芽細胞 (3T3L1 細胞)とヒト肝癌由来細胞株(HepG2 細胞)を用い、CoQ10H₂による脂質代謝制御を検討した。</p> <p>その結果、徐哲は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、 KKAy マウスは CoQ10H₂を補給することにより <ol style="list-style-type: none"> 1) 体重増加を抑制した。 2) 肥満に伴うインスリン抵抗性及び糖・脂質代謝異常を改善した。 3) 白色脂肪組織(WAT)量は有意に減少し、脂肪細胞への分化 (<i>Pparγ</i>など)と脂肪酸合成(<i>Srebp1c</i>など)に関与するマーカー遺伝子の発現量を抑制した。 4) 褐色脂肪組織(BAT)中の熱産生(<i>Ucp1</i>など)とミトコンドリア機能(<i>Pgc1α</i>など)のマーカー遺伝子の発現量を増加した。 5) 肝臓中の脂肪酸分解酵素遺伝子(<i>Ppara</i>など)の発現亢進、及び脂肪酸合成酵素遺伝子(<i>Fas</i>など)の発現量が抑制された。また、SIRT1 タンパク質量の増加、AMPK や ACC のリン酸化の促進が認められ、AMPK や SIRT1 の上流因子である cAMP が有意に増加した。 2、 3T3L1 細胞への CoQ10H₂添加により、3T3L1 細胞の脂肪細胞への分化及び分化後の脂肪蓄積が抑制された。 3、 HepG2 細胞への CoQ10H₂添加により <ol style="list-style-type: none"> 1) PDE4 の遺伝子発現量やタンパク質量が減少し、細胞内 cAMP 濃度が増加した。 2) ERK1/2 を介した C-FOS の発現とリン酸化を抑制し、C-FOS 結合配列を持つ PDE4 遺伝子の発現が抑制した。 3) Ca²⁺依存性シグナル分子 CaMKII と MEK1/2 の活性化(リン酸化)及び ERK1/2 の活性化(リン酸化)を抑制した。 4) 小胞体カルシウムポンプ(SERCA2)の遺伝子発現量が増加した。 <p>以上の結果から、CoQ10H₂は SERCA2 の発現を促進して細胞質内 Ca²⁺濃度を減少させ、下流のシグナルの抑制を招き、PDE4 の発現を減少させた結果、cAMP 量を増加させることを明らかにした。cAMP 量の増加により AMPK のリン酸化/活性化が促進され、脂肪酸合成を抑制し、さらに AMPK-SIRT1 シグナルを介して脂肪酸分解を増加させ、肥満に伴う脂質代謝異常症を改善すると考えられる。本研究は、抗肥満・脂質代謝改善をめざした新たな分子標的を提示し、効果的な治療・予防法の構築に貢献するものと考えている。</p> <p>よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			