

論文の内容の要旨

| | |
|---|-------------------------------|
| 論文提出者氏名 | 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>論文題目</p> <p style="text-align: center;">Coenzyme Q10 Improves Lipid Metabolism and Ameliorates Obesity by Regulating CaMKII-Mediated PDE4 Inhibition</p> <p style="text-align: center;">(コエンザイム Q10 は CaMKII を介して PDE4 の発現を抑制することにより、肥満と脂質代謝を改善する)</p> | |
| <p>【背景・目的】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抑制やミトコンドリア機能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。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)を用い、CoQ10H₂による脂質代謝制御を検討した。</p> <p>【方法】1) KKAy マウス(メス)に、8週齢から普通餌(CE-2)と CoQ10H₂餌(0.3%w/w 含有 CE-2)の投与を開始し、それぞれ 12、16、20 週齢で解析に供した。体重、摂餌量を継続的に測定し、解剖時には糖及び脂質代謝関連血液生化学パラメータを測定し、また、脂肪組織及び肝臓の脂質代謝関連タンパク質/遺伝子の量的変化を測定した。2) 3T3L1 細胞を用いて、CoQ10H₂の脂質代謝への影響を確認した。3) HepG2 細胞に CoQ10H₂を添加し、細胞内 cAMP 濃度変化や cAMP 分解酵素ホスホジエステラーゼ 4(PDE4)の遺伝子発現量とタンパク質量を測定した。また、CoQ10H₂添加後の PDE4 発現調節因子 C-FOS の遺伝子発現量と転写活性を測定した。さらに、C-FOS 上流のカルシウムシグナル関連因子及び細胞内 Ca²⁺濃度変化を解析した。</p> <p>【結果・考察】1) CoQ10H₂の摂取により、KKAy マウスの体重及び白色脂肪(WAT)量は有意に減少した。また、CoQ10H₂は耐糖能を改善し、血清トリグリセリドやコレステロール濃度を有意に減少した。WAT では、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。一方、褐色脂肪(BAT)では、CoQ10H₂は熱産生(<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が増加した。また、肝臓では、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)の発現抑制が認められた。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 の有意な増加が確認された。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 細胞を用いた解析により、CoQ10H₂は PDE4 の遺伝子発現量やタンパク質量を減少させ、細胞内 cAMP 量を増加させることを明らかにした。また、ERK1/2 を介した C-FOS の発現とリン酸化が抑制され、C-FOS 結合配列を持つ PDE4 遺伝子の発現が抑制された。さらに、CoQ10H₂は小胞体カルシウムポンプ(SERCA2)の遺伝子発現量を増加させ、細胞質内 Ca²⁺濃度を減少させた。Ca²⁺濃度の減少に伴い、Ca²⁺依存性シグナル分子 CaMKII と MEK1/2 の活性化が抑制され、ERK1/2 の活性化を抑制された。PDE4 の減少と SERCA2 の増加は、CoQ10H₂摂取 KKAy マウスの肝臓でも確認した。</p> <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> | |