

別紙 4

報告番号	※ 甲 第	号
------	-------	---

主 論 文 の 要 旨

論文題目

The role of TAK1 in regulation of ER stress and leptin resistance
(小胞体ストレス及びレプチン抵抗性の制御における TAK1 の機能解析)

氏 名 佐井 和人

論 文 内 容 の 要 旨

TAK1 による小胞体ストレス制御機構の解明

小胞体は細胞質中に網目状に発達した膜構造を持つ細胞小器官である。リボソームで新たに合成された膜タンパク質及び分泌タンパク質は小胞体内腔に送られ、翻訳後修飾やシャペロンタンパク質を介した折りたたみを受けた後、最終的な目的地に向けて輸送される。小胞体におけるタンパク質の修飾や折りたたみが阻害されると、変性タンパク質が小胞体内腔に蓄積し、タンパク質合成の恒常性が損なわれる。この現象は小胞体ストレスと呼ばれ、神経変性疾患や代謝障害等様々な病気の発症・進行と関連している。細胞は小胞体ストレスに対応するため、3つのセンサータンパク質 PERK、IRE1 及び ATF6 によって構成される **unfolded protein response (UPR)** シグナル経路を介して小胞体のタンパク質処理能力を向上させることが知られている。しかし、小胞体ストレスが長期にわたって緩和されない場合、カスパーゼ依存的なアポトーシス経路が活性化され細胞死が誘導される。本研究において、我々は MAPKKK ファミリーに属するリン酸化酵素 **TAK1** が細胞の小胞体ストレス耐性を制御することを見出した。培養細胞を用いた実験において、*Tak1* ノックアウト細胞は小胞体ストレス誘導性の細胞死に抵抗性を示した。興味深いことに、**TAK1** は **UPR** シグナルを変化させることなく小胞体ストレス耐性を制御していた。さらなる解析の結果、*Tak1* ノックアウト細胞における小胞体ストレス耐性は、脂質合成を制御する転写因子 **SREBP** の活性上昇と、それに伴う小胞体膜の拡張によるものであることが明らかとなった。

神経特異的 TAK1 ノックアウトは視床下部小胞体ストレスを低減し、高脂肪食誘導性のレプチン抵抗性を改善する

脂肪細胞より分泌されるレプチンは、視床下部神経の受容体を介して食欲抑制と代謝制御を行うペプチドホルモンである。継続的な高脂肪食の摂取は視床下部神経のレプチン応答性を低下させ（レプチン抵抗性）、摂食量の増大とエネルギー代謝の減少を介して肥満を誘導する。近年のマウスを用いた研究から、高脂肪食の摂取は視床下部に小胞体ストレスを発生させることでレプチンシグナルを阻害し、その結果レプチン抵抗性が引き起こされることが示されている。*Tak1* の欠損が小胞体ストレスを緩和することから、我々は視床下部神経における TAK1 の阻害が高脂肪食摂取による小胞体ストレスを軽減し、レプチン抵抗性を改善するのではないかと予想し実験を行った。我々はまず、レプチン受容体を発現させたマウス繊維芽細胞を用いて、*Tak1* を欠損させると小胞体ストレス誘導剤で処理してもレプチン応答性が低下しないことを確かめた。さらに、神経特異的 *Tak1* ノックアウトマウス (*Tak1* nKO) の視床下部では、小胞体ストレス誘導剤によるレプチン抵抗性が改善されていた。*Tak1* nKO マウスに高脂肪食を与えたところ、高脂肪食を与えた野生型マウスと比較してレプチンに対する応答が上昇し、さらに体重及び脂肪重量の顕著な低下が見られた。これらの結果から、*Tak1* nKO マウスでは高脂肪食摂取時の視床下部小胞体ストレスが低減されレプチン抵抗性を示さないこと、その結果高脂肪食を与えても肥満の表現型を示さないことが明らかとなった。