

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 佐井 和人

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)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学大学院理学研究科 教授 工学博士 松本 邦弘
委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士(医学) 木下 専
委 員 名古屋大学大学院理学研究科 准教授 博士(理学) 花房 洋

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

小胞体におけるタンパク質の折りたたみが阻害されると、小胞体内腔に凝集したタンパク質が蓄積し、小胞体ストレスが生じる。小胞体ストレスは小胞体におけるタンパク質合成・分泌を阻害することで、細胞機能の低下やアポトーシスを引き起こす。近年、小胞体ストレスが代謝疾患や神経変性疾患等、様々な病気の発症及び進行に関わっていることが明らかとなってきた。従って、生体における小胞体ストレスの制御を理解することは、これらの疾患に対する新規な治療戦略を確立する上で重要な課題となっている。

TAK1 は MAPKKK に属するリン酸化酵素である。TAK1 は炎症性サイトカイン TNF α や酸化ストレス、DNA 損傷と言った様々な細胞ストレスに応答し、MAPK 経路や転写因子 NF- κ B を介して細胞生存や炎症反応を制御することが知られている。申請者は、TAK1 が新規下流因子 SREBP を介して細胞の小胞体ストレス耐性を制御することを見出した。*Tak1* をノックアウトしたマウス繊維芽細胞 (MEF) は、野生型 MEF と比較して小胞体ストレス誘導剤処理時の生存率が上昇していた。解析の結果、TAK1 による小胞体ストレス耐性の制御は、転写因子 SREBP を介して行われていることが明らかになった。*Tak1* をノックアウトした細胞では、SREBP の活性化と、それに伴う脂質合成の促進、小胞体膜の拡張が観察された。膜脂質合成の促進により小胞体が大きくなると小胞体内のタンパク質処理能力が向上する為に、細胞が小胞体ストレス耐性となることが報告されている。従って、*Tak1* ノックアウト細胞で見られた小胞体ストレス耐性は、小胞体の拡張によるものであると考えられた。*Tak1* ノックアウトが細胞の小胞体ストレス耐性を高めたため、小胞体ストレスの関与が知られる疾患において TAK1 の阻害が有効である可能性が示唆された。これを確かめるため、申請者は小胞体ストレス依存的な病気モデルのひとつである高脂肪食誘導性肥満マウスモデルを用いて、*Tak1* ノックアウトが病態を改善するか検討した。マウスに高脂肪食を長期間に渡って与えると、視床下部神経細胞に発生した小胞体ストレスが摂食抑制ホルモン・レプチンの細胞内シグナルを阻害する (レプチン抵抗性) ことで、マウスは過食と肥満の表現型を示すことが知られている。脳特異的に *Tak1* をノックアウトしたマウスは、高脂肪食を与えても視床下部におけるレプチン抵抗性が見られず、肥満の表現型も示さなかった。これらの結果から、*Tak1* ノックアウトが組織における小胞体ストレス耐性を高め、小胞体ストレス関連疾患のひとつである肥満を改善出来ることが明らかとなった。

申請者によるこれらの成果は、小胞体ストレス制御における新たな分子メカニズムを提示するとともに、TAK1 の阻害が小胞体ストレス関連疾患の治療に役立つ可能性を示唆しているという点で、重要な知見であると評価された。これにより、申請者は博士 (理学) の学位を授与されるのに十分な能力があると認められる。