

大磯 洋 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

クラス I ヒストン脱アセチル化酵素の肝糖新生に果たす役割の解析
(The role of class I histone deacetylase (HDAC) on hepatic gluconeogenesis)

タンパク質のアセチル化を制御する分子であるヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) は、遺伝子の発現制御をはじめ、様々な分子の修飾や分解の調節など多様な機能を有している。HDAC と糖代謝との関連については、クラス III HDAC アイソフォームのひとつである Sirt1 が糖代謝に関与していることが知られているが、他のアイソフォームの代謝制御における役割は明らかではない。本研究はクラス I HDAC に選択性を有する新規 HDAC 阻害薬 Ky-2 を用いて糖代謝における HDAC の役割を検討し、HDAC 制御による糖代謝への効果について明らかにしようとするものである。

高脂肪食負荷 (HFD) マウスに Ky-2 を投与したところ、空腹時血糖の有意な低下が認められた。次にインスリン負荷試験およびピルビン酸負荷試験を実施したところ、Ky-2 投与群で負荷後の血糖値の有意な低下が認められ、糖新生が抑制されている可能性が示された。そこで Ky-2 で処理した肝由来細胞株 HepG2 において、糖新生の律速酵素である phosphoenol pyruvate carboxykinase (PEPCK) および、PEPCK の遺伝子発現を促進する転写因子 hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF4 α) の発現を検討したところ、両者の発現は有意に抑制されていた。また、Ky-2 処理 HepG2 細胞においては、インスリン刺激に伴う Akt 及び FoxO1 のリン酸化の増強が確認された。Ky-2 とは異なる HDAC 阻害薬であるトリコスタチン A (TSA) で HepG2 を処理したところ、Ky-2 と同様に HNF4 α の発現が抑制された。次に HepG2 における HDAC1、2、3 の発現を siRNA を用いて抑制したところ、HDAC1 のノックダウンで PEPCK と HNF4 α の発現の抑制が認められることが明らかになった。さらに Ky-2 を投与した HFD マウスの肝臓においても、HepG2 細胞と同様に PEPCK の発現抑制、HNF4 α の発現抑制、Akt 及び FoxO1 のインスリン刺激に伴うリン酸化増強が認められた。

以上の結果から、クラス I HDAC の阻害により糖新生律速酵素である PEPCK の発現が抑制され、空腹時血糖が改善することが判明した。PEPCK が抑制される機序としては、HNF4 α の発現抑制ならびにインスリンシグナルによる Akt、FoxO1 のリン酸化亢進の 2 つが関与しているものと考えられた。また、クラス I HDAC のうち主に HDAC1 が HNF4 α の発現抑制に関与しているものと推察された。

審査の過程において、2 型糖尿病における肝インスリン抵抗性のメカニズム、使用した HDAC 阻害薬の濃度と阻害活性、インスリン受容体やグルコース輸送体の発現への影響、HNF4 α ・FoxO1・PGC-1 α のアセチル化状態の評価、HDAC と解糖系との関連、HDAC 阻害による HNF4 α の発現低下の機序、Ky-2 により発現が変化する遺伝子群についての解析、Ky-2 による臓器障害の有無、G6Pase の発現に対する影響、膵 β 細胞における HNF4 α の発現等に関して質問がなされ、申請者からは概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、クラス I HDAC の肝糖新生に果たす役割について示したものである。クラス I HDAC 阻害による肝糖新生の抑制が糖尿病の新たな治療標的となる可能性を提唱した点で評価でき、学位の授与に値する。

審査委員長 病態生化学担当教授

山崎 和也

審査結果

学位申請者：大磯 洋

専攻分野：代謝内科学

学位論文題名：

クラスIヒストン脱アセチル化酵素の肝糖新生に果たす役割の解析
(The role of class I histone deacetylase (HDAC) on hepatic gluconeogenesis)

指導：荒木 栄一 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 23年 2月 7日

審査委員長 病態生化学担当教授

山縣 知也

審査委員 細胞医学担当教授

中尾 光善

審査委員 消化器内科学担当教授

佐々木 裕

審査委員 消化器外科学担当教授

馬場 秀夫