



細胞性粘菌由来の新規低分子化合物Ppc-1による体重減少

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2015-10-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 俊幸 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000140

論文内容要旨

氏名	すずき としゆき 鈴木 俊幸
学位論文題名	Weight Loss by Ppc-1, a Novel Small Molecule Mitochondrial Uncoupler Derived from Slime Mold (細胞性粘菌由来の新規低分子化合物 Ppc-1 による体重減少)
ミトコンドリアの主な機能は電子伝達系における酸化リン酸化による ATP 産生であるが、脂質や糖質の代謝、細胞周期やアポトーシスなどにおいても重要な役割を担っている。これらの機能を制御する新規化合物は、新しい抗がん剤などの開発に繋がる可能性があり、また、分子メカニズム解析用のツールとして有用である。本研究では、細胞性粘菌および微生物由来の低分子化合物について、ミトコンドリアにおける酸素消費率へおよぼす効果を指標にスクリーニングを行い、新規ミトコンドリア標的化合物を探索した。その結果、細胞性粘菌 <i>Polysphondylium pseudo-candidum</i> (リュウキュウカビモドキ) 由来の Ppc-1 を、酸素消費率を亢進するが ATP 産生に顕著な影響を与えない化合物として同定した。さらに、Ppc-1 の作用を細胞および個体レベルで解析した。 Ppc-1 はミトコンドリアにおける酸素消費と ATP の産生・分解へおよぼす効果から、酸化リン酸化の脱共役剤であることが示唆された。脱共役剤は、ミトコンドリア内膜を介したプロトン勾配を減少し ATP 産生の効率を低下することから、動物への投与により体重減少をひき起こすことが期待される。そこで、Ppc-1 をマウスに 0.8-1.6mg/週/kg 体重で腹腔内に 8 週間繰り返し投与したところ 7-10% の体重抑制効果が観察された。肝臓と腎臓は正常組織像を示し、脂肪蓄積や細胞傷害は認められなかった。また、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ、血液尿素窒素、アディポネクチンなどの値も正常であった。飼育期間中の摂食量に有意差はなく、異常行動、腫瘍形成は観察されなかった。 Ppc-1 は 10μM 以上の濃度で各種培養細胞の増殖を抑制することから、Ppc-1 (0.8mg/kg 体重) 投与後の血清および各種組織の Ppc-1 濃度を経時的に測定した。その結果、各組織の Ppc-1 濃度は投与後 30 分で最高値 ($\sim$0.1μM) を示し、投与後 24-48 時間後に検出限界以下となった。これらの結果より、体重増加抑制が細胞増殖の抑制によるものではないことが示された。 Ppc-1 投与マウスでは、血清中の遊離脂肪酸値および中性脂肪値が増加しており、X 線 CT による内臓脂肪と皮下脂肪もコントロールに比べ少ない傾向を示した。脂肪細胞に分化させた 3T3-L1 細胞へ Ppc-1 投与することにより、培地中の遊離脂肪酸が上昇したことから、Ppc-1 投与マウスで観察された血清遊離脂肪酸の増加は、Ppc-1 が脂肪細胞に作用して脂肪酸遊離を促進したことによるものと推測された。 以上の結果より、Ppc-1 は新規脱共役物質で、ミトコンドリアのエネルギー代謝系の解析に有用であり、また、新しい肥満治療薬のリード化合物となる可能性が示唆された。	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成27年7月27日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 鈴木俊幸

所属 医学部附属放射性同位元素研究施設

学位論文題名

Weight Loss by Ppc-1, a Novel Small Molecule Mitochondrial Uncoupler Derived from Slime Mold

細胞性粘菌由来の新規低分子化合物Ppc-1による体重減少

ミトコンドリアの主な機能は電子伝達系における ATP 産生であるが、脂質代謝、糖質代謝、細胞周期、アポトーシスなどにも重要な役割を担っている。そのため、ミトコンドリアの機能を制御する新規化合物は、新しい抗癌剤の開発につながる可能性があり、また分子メカニズムを解明するためのツールとなりうる。鈴木俊幸氏は、細胞性粘菌 *Polysphondylium pseudo-candidum* 由来の低分子化合物よりミトコンドリアの酸素消費率を亢進するが ATP 産生に著明な影響を与えない物質をスクリーニングした。その結果、Ppc-1 がそのような性質を持った化合物であることを見出した。Ppc-1 のミトコンドリアへ及ぼす効果から Ppc-1 が酸化リン酸化の脱共役剤であることが示唆された。これまで脱共役剤が動物個体レベルでの体重減少を引き起こすことが報告されていることから、鈴木氏は Ppc-1 をマウスへ腹腔内投与し、体重への影響を調べた。その結果、Ppc-1 (0.8-1.6mg/週/kg 体重) を 8 週間投与したマウスでは、肝臓、腎臓の機能に影響を与えることなく、7-10% の体重抑制効果があることが明らかになった。更に、Ppc-1 投与マウスにおいて内臓脂肪、皮下脂肪の減少が観察され、Ppc-1 が培養脂肪細胞の培地の遊離脂肪酸を上昇させることから、体重減少の

機序として Ppc-1 がマウスの脂肪細胞に作用して脂肪酸遊離を促進することが考えられた。これらの結果から、Ppc-1 が新規脱共役剤として、ミトコンドリアのエネルギー代謝系の解析に有用であり、新規肥満治療薬のリード化合物となる可能性があることが明らかになった。

本研究の実験デザインは、よく考えられたものであり、実験手技についても信頼に値するものである。本研究の内容は、すでに査読付き英文誌 PLOS-ONE に掲載されており、得られた結果についても、今後の臨床応用につながることで大いに期待できるものである。また、本年7月15日に開催された学位審査会においても、研究内容が明確に示され、特に問題点は指摘されなかった。これらのことから本研究は本学医学博士授与に値するものと判断できる。

論文審査委員 主査 挾間 章博

副査 佐藤 博亮

副査 小林 浩子