

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	喜 田 素 子
論文審査担当者	主 査	内科学	伊 藤 裕	
システム医学	洪 実		分子生物学	塩 見 春 彦
薬理学	安 井 正 人			
学力確認担当者：			審査委員長：洪 実	
			試問日：2019年 5月15日	

(論 文 審 査 の 要 旨)

論文題名：Zfp238 Regulates the Thermogenic Program in Cooperation with Foxo1
(Zfp238はFoxo1を制御し熱産生プログラムを調節する)

Foxo1は代謝に重要な転写因子であり、脂肪細胞においてはエネルギー消費の抑制を含む様々な役割を担っていると報告されている。そこで本研究ではこれまでの研究室の検討より、Foxo1に結合し抑制的に働くことが明らかとなったZfp238について脂肪細胞における生理的役割を検討した。Zfp238ノックアウトマウスおよび細胞レベルでの検討によりZfp238が皮下脂肪組織の白色脂肪細胞において、Ucp1に代表される熱産生遺伝子発現を増大させることを明らかにした。また、Zfp238がFoxo1を抑制することによりUcp1発現を調整していることが示唆された。

審査では、Zfp238がFoxo1を抑制するメカニズムについて質問された。まず、Zfp238がFoxo1をリン酸化することで制御しているかとの指摘があった。Zfp238はFoxo1のリン酸化に影響を与えないことを確認しており、Zfp238のFoxo1の不活化のメカニズムは他にあると思われるが今後の検討が必要であると回答された。さらに、Zfp238とFoxo1の細胞内共局在をみる免疫染色について、血清なしの条件でFoxo1が核内に存在する状況で施行すべきであったとコメントされた。次に3T3-L1細胞の分化過程におけるZfp238のWestern blotにおいて、Zfp238のバンドが2本でありリン酸化などの修飾を受けている可能性について質問された。Zfp238は他の論文 (Aoki, K., et al. J Biol Chem 1998, 273, 26698-26704.) のタンパクレベルでの発現解析でも、約60kDa、約48kDaの2本のバンドを組織特異的に検出しうることを示されているが、詳細なメカニズムは報告されておらず”truncated form”という記載にとどまっている。3T3-L1細胞でのZfp238蛋白の発現検出は、今回が最初であり、既報に従い、”truncated form”との理解で、研究を進めた。この2本のバンドの詳細な解析は今回行っていないが、リン酸化等の翻訳後修飾の可能性は完全には否定できず詳細の解析については今後の検討が必要と回答された。また、Zfp238ノックダウン3T3-L1細胞、Foxo1ノックダウン3T3-L1細胞、Zfp238/Foxo1ダブルノックダウン3T3-L1細胞でのFoxo1およびZfp238のタンパク発現の確認実験において、Foxo1ノックダウン3T3-L1細胞でZfp238の発現がコントロールと比べて低下している可能性を指摘された。これについては再現性がなく、現時点でFoxo1がZfp238発現に影響するとは考えていないと回答された。Zfp238の脂肪細胞における役割に関して、Zfp238の褐色脂肪組織での作用について質問された。寒冷刺激下、またはβ3アゴニストで検討を行い、褐色脂肪組織ではUcp1に代表される熱産生遺伝子の発現はZfp238によって影響されないが、皮下脂肪組織ではZfp238によりUcp1の発現が上昇すること、また、野生型マウスにおける寒冷刺激下でZfp238は褐色脂肪組織では増加せず、皮下脂肪組織でのみ増加していることから、Zfp238は褐色脂肪組織ではなく皮下脂肪組織でUcp1の遺伝子発現を増大させ、白色脂肪細胞のベージュ化に作用していることが示唆されたと回答された。

以上、本研究は今後検討すべき課題が残っているが、Zfp238がFoxo1を抑制することで、Ucp1の発現、熱産生プログラムを制御することを明らかとした点で有意義な研究であると評価された。