

氏名	張 冬曉
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6534 号
学位授与の日付	2022 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Upregulation of <i>Mir342</i> in Diet-Induced Obesity Mouse and the Hypothalamic Appetite Control (食事誘導性肥満において <i>Mir342</i> は発現上昇し、視床下部において食欲を制御する)
論文審査委員	教授 浅沼幹人 教授 大塚文男 准教授 山田浩司

学位論文内容の要旨

In obesity and type 2 diabetes, numerous genes are differentially expressed, and microRNAs are involved in transcriptional regulation of target mRNAs, but miRNAs critically involved in the appetite control are not known. Here, we identified upregulation of miR-342-3p and its host gene *Evl* in brain and adipose tissues in C57BL/6 mice fed with high fat-high sucrose (HFHS) chow by RNA sequencing. *Mir342*^(-/-) mice fed with HFHS chow were protected from obesity and diabetes. The hypothalamic arcuate nucleus neurons co-express *Mir342* and *EVL*. The percentage of activated NPY⁺pSTAT3⁺ neurons were reduced, while POMC⁺pSTAT3⁺ neurons increased in *Mir342*^(-/-) mice and they demonstrated the reduction of food intake and amelioration of metabolic phenotypes. *Snap25* was identified as a major target gene of miR-342-3p and the reduced expression of *Snap25* may link to functional impairment hypothalamic neurons and excess of food intake. The inhibition of miR-342-3p may be a potential candidate for miRNA-based therapy.

論文審査結果の要旨

生活習慣病としての肥満は糖尿病、心筋梗塞、脳梗塞、脂肪肝、さらにはがんにもつながる状態である。この肥満のメカニズムを分子レベルで理解すれば、将来的に病的な肥満を効率よく制御することが可能である。肥満は基本的には食事の量と体内代謝によって制御を受けるが、その個体レベルでの制御には脳の海馬神経細胞や白色脂肪細胞をはじめとする種々臓器の細胞に加え、それら細胞内での分子群が複雑に関わってくる。本研究では、肥満の分子機構の研究に未開拓な miR に着目することとした。

本研究から研究者は、高カロリー食を与えた肥満マウスで肥満の制御に重要な海馬の神経と白色脂肪細胞に共通して miR342 が顕著に上昇していることを発見した。この miR の KO マウスを作成したところ、肥満になりにくい形質を獲得することが判明した。さらに miR342 の発現は *Evl* gene のイントロンにあり、この遺伝子プロモーターがメチル化により制御されていることを明らかにした。最終的に miR342 の標的重要な遺伝子が *Snap25* であり、神経伝達ベシクルの運搬プロセスに影響を及ぼすことで miR342 は肥満の制御に関わることを証明するに至った。

委員からは、見出した miR342 のレプチンとの関係は？*Snap25* は A と B のサブタイプがあり、2 量体を形成して機能するが、miR342 はどちらを標的とするのか？アドレナルグランドのサイズに miR342 の KO は影響するのか？*Evl* の肥満における機能は？神経におけるセロトニン含有ベシクルの運搬はどうか？など多くの質問があったが、本人独自の知見や他からの情報から、自身の考えを的確に述べ、きちんと説得力を持って回答した。また、研究にはさらなる発展が期待された。

よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。