

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 豊島 由香

インスリンは同化作用を持つホルモンであり、その細胞内情報伝達機構が急速に解明されてきた。他方、アミノ酸もシグナル因子として、インスリンシグナルの mTOR 以下の因子と相互作用していることは明らかである。しかし、インスリンシグナルの上流因子に対するアミノ酸の影響に関する報告は数少ない。そこで、ラットにタンパク質を含まない食餌を給餌することでタンパク質悪栄養条件を誘導し、インスリン情報伝達系がどのように変化するか検討した。さらに、そこで観察されたいくつかの上流因子の変化が、生体でどのような意味を持つかについても検討した。

第一章では、タンパク質を含まない食餌として無タンパク質食(PF)を、対照として 12% カゼイン食(12C)を給餌したラットの肝臓と骨格筋を用いて、主にインスリン受容体(IR)、インスリン受容体基質(IRS)の量やインスリン応答性について検討した。肝臓では、PF 摂取によって IR 量、IRS-1 量および IRS-2 量が増加し、IRS-1 のインスリン依存性チロシンリン酸化量は増加傾向を示し、IRS-2 の場合は顕著に増加した。IR に関しては、receptor binding assay も行いインスリン結合量を測定したが、両群間で同程度であった。骨格筋では、PF 摂取により IRS-1 量が減少する一方で、IRS-1 セリンリン酸化量の減少および IRS-1 量あたりのインスリン依存性チロシンリン酸化量が顕著に増加し、インスリン感受性の上昇が観察された。また、IRS-1 のセリンリン酸化状態の変化は、肝臓では観察されず骨格筋に特異的であった。IRS-2 のインスリン依存性チロシンリン酸化量は肝臓と同様に PF 摂取で顕著に増加した。

第二章では、第一章で観察された各因子の変化に対して、PF 摂取により低下した摂食量や血中インスリン濃度の影響が関与しているかどうか pair-feeding ラットと streptozotocin 投与ラットを用いて検討した。その結果、肝臓の IR 量および IRS-1, -2 量の増加、骨格筋の IRS-1 のセリンリン酸化およびインスリン依存性チロシンリン酸化には食餌タンパク質の影響が大きく、血中インスリン濃度の関与は少ないと結論された。一方、骨格筋の IRS-1 量の変化は食餌タンパク質の効果より血中インスリン濃度の影響が大きく、IRS-2 のインスリン依存性チロシンリン酸化も血中インスリン濃度への依存度が大きいと考えられた。さらに、両組織の IRS-1 mRNA 量は両食餌群間で差がなく、IRS-2 mRNA 量は PF 食摂取により増加した。この IRS-2 mRNA 量の増加は、肝臓では血中インスリン濃度に依存し、骨格筋では食餌タンパク質の影響が大きいと考えられた。したがって、食餌タンパク質による IRS-2 量の制御には mRNA レベルの制御の関与が明らかになり、IRS-1 は翻訳や分解による制御が重要であることが示された。さらに、IRS-1 のセリンリン酸化に関与する因子として PKC や TNF α が報告されている。そこで、骨格筋での PKC 活性と脂肪組織での TNF α 遺伝子発現について検討したが、食餌タンパク質の効果は観察されなかった。

第三章では、タンパク質栄養状態の悪化による IRS を介したインスリン情報伝達経路の

up-regulation に対応して、実際にインスリン感受性が上昇するか検討した。肝臓の phosphoenolpyruvate carboxykinase 遺伝子発現は PF 摂取で低下しており、IRS の変化の反映が考えられた。肝臓の fatty acid synthase 遺伝子発現は PF 摂取によって低下しており、インスリン作用の増強は観察されず、他経路の関与が考えられた。骨格筋では糖の取り込み量が PF 摂取で増加し、IRS の変化に対応してインスリン感受性が上昇することが示された。

第四章では、前章までに観察された現象の分子機構を詳細に解析するために、その現象を培養細胞系で再現することを試みた。その結果、L6 筋管細胞を用いたアミノ酸による IRS-1 のセリンリン酸化機構の解析が可能となった。

以上本論文では、インスリン情報伝達経路の上流段階でアミノ酸とインスリンのシグナルの相互作用を *in vivo* で明らかにし、末梢組織でのアミノ酸による糖利用阻害作用に IRS を介した制御機構の関与が示された。よって食餌タンパク質の巧みな制限が糖尿病コントロールに効果的である可能性が示された。このように本論文で得られた知見は、学術と応用の両面において重要である。よって審査委員一同は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。