

[別紙 2]

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 辻 雄 貴

本研究はインスリン標的組織の一つである脂肪組織におけるインスリンシグナル伝達と糖・脂質代謝の分子機構を明らかにするため、2 種類の遺伝子欠損マウス：インスリン受容体基質 (Insulin receptor substrates: IRS)-1 欠損マウスと p85 $\alpha$  欠損マウスを用いて、インスリン受容体基質の細胞内局在とそれらの糖・脂質代謝作用、あるいは PI3-kinase 調節サブユニットの糖取り込みに対する関与について研究を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. IRS-1 欠損マウスを用いた解析により、マウス脂肪細胞においてはインスリン刺激により IRS-1 や IRS-2 は細胞内の細胞質低密度 : low density microsome (LDM) 画分も含め全ての画分において、一方 IRS-3 は 細胞膜 plasma membrane (PM) 画分においてのみ、チロシンリン酸化されていた。その後、それぞれの存在画分で IRS 由来の PI3-kinase を活性化することにより、シグナルを伝達して様々な代謝作用発揮に関与している可能性が示唆された。
2. その一例として、IRS-1 欠損マウスでは脂肪細胞における糖取り込み能の低下といった糖代謝作用の減弱のほかにも脂肪分解の亢進という脂質代謝異常を呈することを見出した。この際、IRS-1 欠損マウスでは脂肪分解の律速酵素であると考えられているホルモン感受性リパーゼ (hormone-sensitive lipase: HSL) の mRNA および蛋白量が亢進していることから、IRS-1 のシグナル伝達が HSL の転写・翻訳レベルでの発現調節を介した脂肪分解制御に関与することも示唆された。一方で IRS-1 欠損マウスにおいてはインスリンによる脂肪分解抑制作用には変化が認められないことから、本作用は IRS-3 あるいは IRS-2 のシグナル伝達による作用の一つであることも示唆した。これらのことから、インスリン受容体基質によっ

て制御しうる糖・脂質代謝作用が異なることが示唆され、その作用発揮には特定の細胞内画分におけるシグナル伝達が重要である可能性が考えられた。

3. 次に、p85 $\alpha$  欠損マウスを用いた解析により、PI3-kinase の調節サブユニットである p85 $\alpha$  を欠損すると、脂肪組織などの抹消組織における糖取り込み能が亢進し、インスリン抵抗性を発症せずにインスリン感受性が良好となることを見出した。
4. この際、p85 $\alpha$  欠損マウスの脂肪組織においては PM 画分に存在する糖輸送担体：glucose transporter (Glut) 4 蛋白量がインスリン非刺激時および最大刺激時ともに野生型マウスに比べ有意に増加しており、p85 $\alpha$  欠損マウス脂肪組織で認められた糖輸送活性増加には Glut4 の量的増大あるいはインスリン刺激後の細胞膜への移動の増加が関連していると考えられた。
5. さらに p85 $\alpha$  欠損マウスの脂肪組織では p85 $\alpha$  の代替蛋白として p50 $\alpha$  が強く発現しており、LDM 画分においてインスリン刺激後に認められる IRS-1 と p50 $\alpha$  の結合が、野生型マウスで認められる IRS-1 と p85 $\alpha$  の結合に比べて、より早く解離することが示された。加えて p85 $\alpha$  欠損マウスの脂肪細胞においては PI3-kinase 活性の生成産物である phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate (PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>) の産生増加が生じていることを見出した。従って、p85 $\alpha$  欠損マウス脂肪細胞で認められた PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> の産生増加が、Glut4 の translocation を促進し糖取り込み能亢進や血糖低下を来す要因である可能性が示唆された。

以上、本論文はマウス脂肪組織では、インスリンシグナル伝達において重要な役割を担うインスリン受容体基質や PI3-kinase 調節サブユニットといった分子が、それぞれが存在する画分（細胞内局在）で特異的に作用を伝達する可能性を明らかにした。本研究から見出された知見にヒントを得て、インスリン感受性臓器においてシグナル分子の作用を特定の細胞内画分において変化させることができれば、インスリン感受性の増大や糖代謝作用亢進による抗糖尿病効果が期

待でき、そこをターゲットとする薬剤開発などを含め糖尿病の治療につながる可能性もあると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。