

[別紙 2]

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 土 田 敦 之

本研究はインスリン感受性を調節するシグナル分子の一つであるアディポネクチンの受容体 (AdipoR1/R2) の生理学的、病態生理学的意義を明らかにするため、絶食・再摂食、肥満などの条件における AdipoR1/R2 発現量の変化を検討するとともに、C2C12 筋肉細胞を用いてその発現制御機構を解析することを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 正常マウスを用いた検討において、48 時間絶食によって骨格筋と肝臓における AdipoR1/R2 mRNA 量が増加し、再摂食によって減少した。このとき、血糖値とインスリン値はともに絶食によって低下し、再摂食によって増加した。ストレプトゾトシン投与によりインスリン分泌能が欠損したマウスでは、骨格筋における AdipoR1/R2 mRNA 量が増加し、インスリン投与により減少した。AdipoR1/R2 の発現量が、インスリンの血中濃度と逆に変化することが示唆された。
2. マウス初代培養肝細胞ならびにマウス C2C12 筋肉細胞を用いた検討において、インスリン存在下培養することにより AdipoR1/R2 mRNA 量が減少した。インスリンが直接作用として、AdipoR1/R2 の発現量を調節することが示唆された。
3. マウス C2C12 筋肉細胞におけるインスリンシグナル伝達経路の阻害剤を用いた解析により、インスリンの AdipoR1/R2 発現量低下作用は PI3 キナーゼ阻害剤 LY294002 によりキャンセルされた。さらに、マウス C2C12

筋肉細胞に Foxo1 の恒常的活性化蛋白を外来性に発現させることにより、インスリンによる AdipoR1/R2 発現量低下作用がキャンセルされた。インスリンが PI3 キナーゼ/Foxo1 経路を介して AdipoR1/R2 発現量を低下させることが示された。

4. 肥満、高インスリン血症モデルである ob/ob マウスにおいて、正常マウスと比べて、骨格筋と脂肪組織における AdipoR1/R2 発現量と骨格筋の膜画分に対するアディポネクチンの結合が減少し、アディポネクチン投与時の骨格筋における AMP キナーゼの活性化が減弱していた。ob/ob マウスにおけるアディポネクチン感受性の低下がインスリン抵抗性の悪化に関与する可能性が考えられた。

以上、本論文は種々の生理的、病態生理的条件下において骨格筋などの末梢組織における AdipoR1/R2 の発現量に変化しアディポネクチン感受性の調節に関わること、インスリンが PI3 キナーゼ/Foxo1 経路を介して AdipoR1/R2 の発現量を負に制御することを明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった、アディポネクチン受容体の発現調節を介したアディポネクチンの生理作用の調節機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。