

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 瀬瀬 優子

インスリン抵抗性は肥満や高脂肪食、不十分な運動、高血圧など様々な要因によって引き起こされ、その根底に多くの分子メカニズムが存在する。こうした要因の中で、肥満は糖尿病の発症にも繋がる最も頻度が高く重要なものと考えられている。本研究では、遺伝的肥満によるインスリン抵抗性を示す糖尿病モデル動物のインスリンシグナル抑制や耐糖能障害において、mTORの寄与が実際に重要であるかを調べる為に、mTOR/S6Kシグナルを抑制する、dominant-negative Raptor(Raptor-ΔCT)を過剰発現した *K/KAy* マウスの解析を行い、下記の結果を得ている。

1. Raptor-ΔCT 過剰発現マウスでは、Raptor-ΔCTの発現レベルが内因性の Raptor の 2-5 倍であることを確認した。Raptor-ΔCT 過剰発現の S6K に対する影響を調べる為に、S6 キナーゼアッセイを行ったところ、Raptor-ΔCT 過剰発現マウスの肝臓では、S6 キナーゼの活性が有意に抑制されていることがわかった。
2. 糖負荷テストによって、肝臓での Raptor-ΔCT 過剰発現が *K/KAy* マウスの耐糖能に与える影響を調べたところ、Raptor-ΔCT 過剰発現マウスにおいて著明な耐糖能の改善を認めた。
3. 肝臓での Raptor-ΔCT 過剰発現が、インスリンシグナルに与える影響を調べる為に、インスリン刺激後のシグナル解析を行った。インスリン刺激後の IRS-1 チロシンリン酸化は Raptor-ΔCT 過剰発現マウスで有意に亢進し、IRS-1 Ser636/639 リン酸化は有意に抑制された。更に、PI3 キナーゼアッセイでは、チロシンリン酸化関連 PI3 キナーゼ活性と IRS-1 関連 PI3 キナーゼ活性は、共に Raptor-ΔCT 過剰発現マウスで有意に亢進していた。また、インスリン刺激による Akt リン酸化だけでなく、インスリン刺激前の基礎の Akt リン酸化も Raptor-ΔCT 過剰発現マウスで有意に亢進

していた。

以上、本論文は、糖尿病モデル動物において **mTOR/S6K** シグナルを抑制させると、**Akt** リン酸化が亢進することにより耐糖能が改善すること示し、肥満による糖尿病のインスリンシグナル抑制や耐糖能障害において、**mTOR** の寄与が実際に重要であることを明らかにした。これらの結果は新規であり、今後肥満関連の糖尿病の治療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。