

審査の結果の要旨

氏名 岩部 真人

本研究は糖・脂質代謝において重要な役割を果たしていると考えられるアディポネクチン/アディポネクチン受容体 (AdipoR) の骨格筋における生理的・病態生理的意義を明らかにするため、Muscle-specific AdipoR 欠損マウスを作製し、ミトコンドリア機能、酸化ストレス消去系、糖・脂質代謝、運動持久力を解析し、下記の結果を得ている。

1. Muscle-specific AdipoR1 欠損マウスの骨格筋においては、ミトコンドリア生合成及び機能調節をしている peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) や、その発現誘導に重要な myocyte enhancer factor 2 (MEF2) の発現が有意に低下していた。ミトコンドリア DNA 複製・翻訳に関わる mitochondrial transcription factor A (mtTFA) 及び転写に関わる nuclear respiratory factor 1 (NRF-1) も低下していた。さらに、ミトコンドリア構成タンパク質の遺伝子発現を解析したところ、ミトコンドリア DNA 由来の cytochrome c oxidase II およびゲノム DNA 由来の cytochrome c (CytC)、medium chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) 等の発現低下が認められた。また、ミトコンドリア DNA コピー数をゲノム DNA あたりで定量的に調べたところ、ミトコンドリア DNA 含量は有意に低下しており、Muscle においては、AdipoR1 はミトコンドリア DNA 含量及び機能の正の制御に生理的に重要な役割を果たしていることが示された。
2. Muscle-specific AdipoR1 欠損マウスの骨格筋においては、type1 fiber の制御に重要な役割を果たす peroxisome proliferator-activated receptor δ (PPAR δ) の発現が低下し、type1 fiber のマーカーである Troponin I (Slow) 等の mRNA およびタンパク質の発現が低下していたことより、Muscle における AdipoR1 は type1 fiber の制御に関与している可能性が示された。
3. トレッドミル運動負荷試験では、Muscle-specific AdipoR1 欠損マウスは運動持久力が低下していることが明らかとなった。
4. 酸化ストレスの消去に関わる super oxide dismutase 2 (SOD2) や Catalase が Muscle-specific AdipoR1 欠損マウスの骨格筋において低下し

ており、更に酸化ストレスのマーカーである **TBARS** が上昇していたことより、**AdipoR1** は酸化ストレス消去に関わる分子の発現を正に制御している可能性が示された。

5. グルコースクランプ試験において **Muscle-specific AdipoR1** 欠損マウスは、糖取り込みと糖利用が低下しており、更に糖負荷試験において、糖負荷後の血糖上昇とインスリン値の上昇が認められ、骨格筋において、**AdipoR1** はインスリン感受性、糖代謝の制御に生理的に重要な役割を果たしていることが示された。

以上、本論文は **Muscle-specific AdipoR1** 欠損マウスの解析により、アディポネクチン/**AdipoR1** 経路が骨格筋において **MEF2**、**PGC-1 α** 、ミトコンドリア機能や量の調節および酸化ストレス消去を行い糖代謝や運動持久力を調節していることを明らかにした。本研究は、骨格筋におけるアディポネクチン/**AdipoR1** 経路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。