

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 矢 野 互

本研究は、アディポネクチン欠損(adipo(-/-))マウスが呈するインスリン抵抗性がアディポネクチンの投与実験等の結果から予想されるより弱く中程度にとどまっているメカニズムを明らかにするため、グルコースクランプによる解析およびインスリンシグナルや脂質代謝に関する分子生物学的検討を行なうとともに、アディポネクチン・レプチン二重欠損(adipo(-/-)ob/ob)マウスにおける検討を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. トレーサー技術を用いたグルコースクランプにより、adipo(-/-)マウスの糖取り込み(Rd)は野生型マウスと同程度であったが、糖産生(EGP)は有意に上昇していた。このとき肝臓における糖新生系遺伝子 PEPCK や G6Pase の遺伝子発現は増加傾向を示した。以上のことから、adipo(-/-)欠損マウスは主に肝臓におけるインスリン抵抗性を呈することが明らかとなった。
2. adipo(-/-)マウスの肝臓において、IRS-2 のタンパク質レベルは野生型マウスに比べ顕著に低下していた。また、インスリン刺激によるIRS-1 チロシンリン酸化は有意に、IRS-2 チロシンリン酸化は顕著に減少していた。さらに Akt リン酸化も有意に低下していた。一方、骨格筋では IRS-1 および Akt にこのような変化は認められなかった。以上の結果から、adipo(-/-)マウスは肝臓におけるインスリンシグナル伝達障害を呈することが示された。
3. adipo(-/-)マウスの肝臓において、脂肪酸燃焼に関与する PPAR α 遺伝子発現は野生型に比べ有意な低下が認められたが、同じく脂肪酸燃焼に関与する AMPK リン酸化には変化は認められなかった。また、脂

4. **adipo(-/-)ob/ob** マウスを用いて、レプチン非存在下における **adipo(-/-)**マウスの検討を行なった。肝臓においては、**SREBP-1c** や **SCD-1** の遺伝子発現量は、対照である **ob/ob** マウスと同程度となり、中性脂肪含量は有意な増加が認められた。一方、骨格筋においては、**adipo(-/-)ob/ob** と対照マウスで **AMPK** リン酸化は同程度であり、中性脂肪含量にも変化は認められなかった。以上のことから、**adipo(-/-)**マウスで認められた肝臓での脂質合成系遺伝子発現の低下や骨格筋での脂肪酸燃焼の促進には、レプチンの存在が関与していることが示された。

以上、本論文は **adipo(-/-)**マウスが呈する中程度のインスリン抵抗性にはレプチン作用が関与していることを明らかにした。本研究はこれまでほとんど明らかでなかった **adipo(-/-)**マウスの分子メカニズム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。