

審査の結果の要旨

氏名 久保田みどり

本研究は主要な cyclin-dependent kinase (cdk) inhibitor であり、細胞周期を G1 で止める調節因子である p21^{WAF1/CIP1} と、インスリン抵抗性の関連を明らかにするため、p21^{WAF1/CIP1} を脂肪細胞で過剰発現させる系の解析を行うと同時に、そのメカニズムについても検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. ラット primary mature adipocyte および 3T3-L1 脂肪細胞において、p21 を過剰発現させることにより、インスリンによる糖取り込みを有意に減少させることが示された。これは、p21 アデノウイルスを感染させる系(ラット mature adipocyte、3T3-L1 脂肪細胞) と、p21 が過剰発現するような stable な cell line (3T3-L1 脂肪細胞) のどちらにおいても確認された。これにより、p21 がインスリン抵抗性を引き起こすことが示された。
2. また、反対に 3T3-L1 脂肪細胞において、p21 を knockdown させることにより、糖取り込みが有意に増加することがわかった。
3. ラット primary mature adipocyte に p21 アデノウイルスを感染させ、インスリンシグナルの下流の Akt, Erk のリン酸化を Western blot で確認すること、および GLUT1、GLUT4 の発現を real time PCR で確認することにより、p21 のインスリン抵抗性の増加させる作用は、インスリンシグナルの下流の Akt、Erk のリン酸化ならびに GLUT1、GLUT4 の転写調節を介さないことが示された。
4. p21 がインスリン抵抗性を引き起こすメカニズムを検討したが、低分子化合物の cdk inhibitor によってもインスリン刺激による糖取り込みは有意に減少したことから、cdk のインスリン抵抗性への関与も示唆された。

以上、本論文は脂肪細胞における p21^{WAF1/CIP1} の過剰発現がインスリン抵抗性を引き起こすことを明らかにし、またそのメカニズムとして CDKs が重要であることを示唆した。本研究はこれまで未知に等しかったインスリン抵抗性が引き起こされる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。