

論文審査の結果の要旨

氏名 稲塚 歩佳

本論文はAMPK関連キナーゼファミリー分子であるNUAK family SNF1-like kinase 1 (NUAK1) の生理機能を明らかにすることを目的に、成体マウスにおけるNUAK1 の組織分布を検討し、NUAK1 高発現組織である骨格筋に特異的なNuak1 ノックアウトマウスを作出した。表現型解析として、筋特異的NUAK1 ノックアウトについては筋繊維形成、全身性のグルコース恒常性、および骨格筋のグルコース代謝を調べた。さらに、表現型の分子機構を明らかにするために、筋特異的NUAK1 ノックアウトマウスと野生型マウスの骨格筋について、定量的リン酸化プロテオーム解析を行った。ニューロン特異的NUAK1 ノックアウトについてはニューロンの分化への影響の解析を行い以下の結果を得た。

1) 成体マウスにおけるNUAK1およびNUAK2発現の組織分布を検討し、NUAK1発現は脳、心臓、ヒラメ筋など酸化的リン酸化脳の高い組織に選択的に発現していることを初めて示した。一方、同じファミリー分子であるNUAK2は腎臓において高発現するが、骨格筋ではほとんど検出できなかった。2) 筋特異的NUAK1ノックアウトマウスの作出を行い、骨格筋における形態学的な検索を行ったが、は筋肉の大きさ、筋繊維径、および筋繊維タイプの決定に必須ではないことが明らかになった。3) NUAK1 の上流因子と考えられるLKB1 が骨格筋のグルコース代謝を介して全身性のグルコース恒常性を制御することから、全身性のグルコースの恒常性を検討し、高脂肪食負荷時における筋特異的NUAK1の機能によるグルコース恒常性を初めて示した。特に、通常食群ではMNUAK1KO マウスとWT マウスの間で差異は認められなかったが、高脂肪食群ではグルコース負荷試験とインスリン負荷試験のいずれにおいてもMNUAK1KO マウスはWT マウスに比べ有意に低い血糖値を示した。MNUAK1KO マウスにおける全身性のグルコース恒常性の改善は、NUAK1 を欠失した骨格筋におけるグルコース取り込みとグリコーゲン合成の促進に起因することが示された。4) マウスヒラメ筋を用いた、定量的リン酸化プロテオーム解析によりNUAK1がインシュリン受容体のセカンドメッセンジャーであるIRS1を基質としたリン酸化に関わり、インシュリンシグナルのネガティブフィードバック調節に寄与している可能性を示した。これらの結果より、NUAK1 の生理機能としてヒラメ筋など酸化的リン酸化脳の高い筋肉においてインシュリンシグナルを負に制御することによりグルコース取り込みを抑制していることが示された。5) NUAK1 のニューロン分化における機能を解析するため、NUAK1 の細胞内局在を詳細に調べるため、胎生14日、生後4日、および生後28日の大脳新皮質から得た神経細胞を、細胞質、膜、核に分画し、NUAK1 の蛋白質レベルをイムノブロット法によって調べた。胎生14日では、NUAK1 は、細胞全体で発現しており、生後4日では、細胞質と核にほぼ等量の局在

を示した。その後NUAK1 の核への局在は顕著になり、生後28 日では、NUAK1 は大部分が核に、また少量が細胞質に局在することが明らかになった。この結果から、NUAK1 は、細胞内の各局在場所における特異的な分子と相互作用することによって、発生過程と成体では異なる役割を担っている可能性が示唆された。

なお、本論文は、慶應義塾大学および理化学研究所との共同研究であるが、本論文に記載されている内容は論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 1537 字