

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 農 学 ）	氏名	岡崎 優利
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目 肥満・2型糖尿病に関連した分子群の生理学的意義の解明			
論文審査担当者			
主 査	教 授	矢中 規之	
審査委員	教 授	島田 昌之	
審査委員	教 授	堀内 浩幸	
審査委員	教 授	和田 正信	
〔論文審査の要旨〕			
<p>2 型糖尿病は、インスリン感受性の低下により慢性的な高血糖状態が生じた病態であり、冠動脈疾患や腎障害など様々な合併症を引き起こす原因として患者の QOL を著しく損なう。骨格筋はエネルギー代謝が活発な組織であり、血中のグルコースの 75%以上が骨格筋に取り込まれることから、骨格筋におけるエネルギー代謝は 2 型糖尿病の発症に大きく関連する。また肥満症がインスリン感受性の低下に関与することから、2 型糖尿病の発症予防においては白色脂肪組織の肥大化の抑制が極めて重要である。本研究では、新規な転写因子である AT-rich interactive domain 5B (ARID5B)の全身欠損マウス (KO マウス) を用いて骨格筋の代謝に関する表現型を解析することによって、骨格筋のエネルギー代謝における ARID5B の生理的役割を解明した。さらに白色脂肪細胞の <i>in vitro</i> でのモデル細胞を利用し、白色脂肪細胞内での中性脂肪を含む脂肪滴の形成、さらに脂肪細胞分化における glycerophosphodiester phosphodiesterase 5 (GDE5)の生理的役割の解明を行った。</p> <p>本研究では、Arid5b KO マウス由来骨格筋のエネルギー代謝に関する表現型を生理学的手法、および分子生物学的手法を用いて解析を行った。その結果、Arid5b KO マウス由来骨格筋でのグルコースによる好氣的なエネルギー産生の活性は野生型と比較して有意に上昇し、耐糖能試験により Arid5b KO マウスにおいて血中のグルコースクリアランスが上昇するなど骨格筋でのグルコースの取り込み量に与える増加効果が認められた。Arid5b KO マウス由来骨格筋においては、GLUT4 小胞の形質膜への輸送を阻害する TBC1D1 タンパク質の発現量が減少したことを発見するなど、インスリン非依存的な骨格筋細胞内へのグルコースの取り込みが促進される新たな知見を提案した。今後の Arid5b KO マウス由来初代筋幹細胞を用いた詳細な解析が必須であるが、骨格筋における Arid5b、および TBC1D1 の生理機能の制御を介したグルコースの取り込みに関する新たな調節機構が提案できるものと期待される。また白色脂肪細胞の分化誘導モデルを利用し、GDE5 の発現抑制による細胞内への GPC の蓄積が浸透圧ストレスを誘導することによって脂肪細胞の増殖を阻害し、さらに白色脂肪細胞の分化を抑制することを示した。現在までに報告されている脂肪細胞分化の抑制機構とは異なる浸透圧調節を介した新たな調節機構を提案するものであり、脂肪細胞分化のみならず、他細胞の分化機構においても役立つ重要な知見を含んでいる。さらに、細胞の浸透圧バランスの変化により細胞外マトリックスの</p>			

再構成に關与する遺伝子の発現が変動することを初めて見出すなど極めて重要な知見を本論文では明らかにした。

以上の本研究による研究成果は、2型糖尿病の発症の予防や治療を目的とした医薬品や機能性食品の開発への貢献することで、人々の健康維持に役立つ情報を提供できるものと考えられるものである。したがって、本研究成果は食品学など農学分野において大きく貢献するものであり、審査の結果、本論文の著者は博士（農学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。