

論文審査の結果の要旨

氏名 川田 健太郎

本論文ではラット肝がん由来 Fao 細胞において、インスリンが代謝等の細胞機能を制御する際の情報伝達ネットワークを、リン酸化プロテオーム、トランスクリプトーム、およびメタボロームデータを用いたトランスオミクス解析により構築している。さらにネットワークに含まれる分子のインスリンに対する感受性を算出することで、インスリンの追加分泌および基礎分泌に対する各分子の応答性を明らかにしている。

イントロダクションでは、インスリンシグナル伝達に用いられるシグナル因子や遺伝子発現、代謝制御の概要について述べ、またオミクス計測の実例を説明することでトランスオミクス解析の重要性について説明している。さらに生体内のインスリン分泌が摂食状態に応じて異なる時間的挙動（空腹時の基礎分泌、および摂食時の追加分泌）を示し、下流の分子がインスリンの時間的挙動に応じた選択的な応答を示すことを説明している。本論文では、インスリンの情報を細胞内に伝える情報伝達ネットワークが、インスリンの時間的挙動の違いに応じてどのように選択的な応答を示すかを解明することを主目的としている。

結果セクションでは、トランスオミクスネットワークの構築および各分子のインスリンの時間的挙動に対する選択性の解明について述べている。トランスオミクスネットワークの構築は次に示す4ステップから成る。第1ステップではリン酸化プロテオームデータを用いて、インスリンによるリン酸化を介した細胞機能制御ネットワークを構築している。さらに各細胞機能に含まれるリン酸化変動ペプチド配列を統計的に解析することで、制御機能によるタンパク質キナーゼの選択的使用の可能性を示唆している。第2ステップではリン酸化プロテオームおよびトランスクリプトームデータを用いて、インスリンによる転写因子を介した転写制御ネットワークを構築している。本ステップではインスリン刺激に対する感受性および時定数に基づいて発現変動遺伝子をクラス分けし、各クラスを特徴付ける転写因子を推定している。これにより転写因子の違いが、各遺伝子の感受性や応答速度の違いを生み出す要因である可能性を示唆している。第3ステップではリン酸化プロテオームおよびメタボロームデータを用いて、インスリンによるリン酸化を介した代謝制御ネットワークを構築している。本ステップではインスリン刺激に対する感受性および時定数に基づいて変動代謝物をクラス分けすることで、代謝経路による感受性や応答速度の違いを明らかにしている。第4ステップでは、上記3ステップにより構築した各ネットワークを統合することで、インスリンが代謝等の細胞機能を制御する際に用いられるトランスオミクスネットワークを構築している。その後、トランスオミクスネットワークに含まれる各分子が、インスリンの基礎分泌と追加分泌のどちらに応答するかを、インスリンに対する感受性の視点から議論している。本論文ではウェスタンブロット、トランスクリプトーム、およびメタボロームデータから、シグナル因子、発現変動遺伝子、および変動代謝物の感受性を算出し、高感受性および低感受

性を示す分子を、それぞれインスリン基礎分泌および追加分泌に応答する分子として同定している。その結果として、シグナル分子に関しては、インスリンシグナルのハブ分子である Akt や Erk はインスリン追加分泌の情報を下流に伝達することが可能であることを明らかにした。遺伝子発現に関しては、転写因子の遺伝子を多く含む増加性遺伝子は主に追加分泌に応答した変動を示し、一方で代謝酵素の遺伝子を多く含む減少性遺伝子は主に基礎分泌に応答した変化を示すことを明らかにした。さらに代謝物に関しては、解糖系に含まれる代謝物および多くのアミノ酸は主に基礎分泌に応答した変動を示し、一方で TCA 回路に含まれるジカルボン酸であるコハク酸やフマル酸、リンゴ酸は主に基礎分泌に応答した変化を示すことを明らかにした。これらの結果は、刺激濃度に対する感受性という一般的な指標から、生体内の生理的状況に対する応答を解明したものであり、生物学的に非常に意義深く科学論文としてふさわしい。

なお、本論文の主たる部分は柚木克之氏、幡野敦氏、藤井雅史氏、富沢瑤子氏、小鍛冶俊也氏、佐野貴規氏、田中 (山本) 香織氏、宇田新介氏、久保田浩行氏、鈴木穰氏、松本雅記氏、中山敬一氏、齋藤香織氏、加藤啓子氏、上野綾乃氏、大石麻希氏、平山明由氏、曾我朋義氏、及び黒田真也氏との共同研究であるが、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 (理学) の学位を授与するにふさわしいと認める。