

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 小鍛治 俊也

本論文は、健常個体と肥満個体間のグルコースへの応答の違いとインスリン抵抗性の関連を理解するために、グルコース応答時の肝臓代謝制御ネットワークの同定をマルチオミクス統合解析（以下トランスオミクス解析）により試みている。まず著者は野生型および肥満モデルマウス *oblob* マウスの肝臓（および血漿）をグルコース投与後複数時点で取得し、共同研究者らと共にメタボロミクス、トランスクリプトミクス、およびインスリンシグナル伝達に關与するタンパク質のリン酸化を測定している。これらの時系列マルチオミクスデータはグルコース応答性の代謝物、遺伝子、タンパク質の同定に用いられている（Results3.1~3.4 章）。続いてこれらのグルコース応答性分子を、種々のデータベース由来の分子間制御関係で結びつけることにより、野生型マウス及び *oblob* マウスのグルコース応答性トランスオミクス代謝制御ネットワークを同定している（3.5 章）。この制御ネットワークは、インスリンシグナル層、転写因子層、代謝酵素層、代謝物層、代謝反応層からなり、健常個体と肥満個体における肝臓代謝制御の違いを大規模に同定することを可能としている。最後にこの制御ネットワークを用い、代謝経路情報を用いた縮約による各マウスの代謝制御の特徴抽出（3.6~3.7 章）や肥満マウスにおける高血糖や脂質蓄積の関連因子同定（3.8~3.9 章）を行っている。

まず野生型マウスの解析では、代謝物自身による肝代謝制御が広範囲に行われていることが示されている。特に補因子 ATP や NADP+ など野生型特異的グルコース応答性代謝物は、主に炭水化物代謝およびアミノ酸代謝に投与後 20 分以内に大きく影響し、健常と肥満間の大きな違いを生み出すとしている。遺伝子発現による制御は脂質代謝の制御に比較的多く見られ、その一部はインスリンシグナル分子 Akt により制御されることも示されている。またネットワーク解析により *Srebf* によるコレステロール合成の早く一過的な活性化制御などの特異的制御経路の同定も行っている。一方 *oblob* マウスの解析では、野生型マウスネットワークには存在した代謝物による早い代謝制御の多くが失われ、遺伝子発現による代謝制御も大きく異なることが示されている。遺伝子発現による代謝制御の変化としては、Akt から Erk への発現制御シグナル分子の変化、投与後 60 分以後の遅い制御の増加、脂質代謝や炭水化物代謝における制御代謝経路の変化などを挙げている。病態関連因子同定では高血糖や脂質蓄積に直接關与する解糖系、糖新生、グリコーゲン代謝や脂質合成経路における代謝制御ネットワークのマウス間の違いに注目している。これにより著者は G6P によるグリコーゲン貯蔵促進や Gck や G6pc による糖新生から解糖系へのスイッチングなど既知制御経路に加え、Gbe1 による野生型特異的グリコーゲン合成促進など高血糖に寄与するいくつかの新規制御経路を同定している。また脂質合成経路においても *Acacb* を含む複数代謝酵素による肥満マウス特異的脂質合成の促進な

ど脂質蓄積関連制御経路を見出している。

本論文で構築されたトランスオミクスネットワークには、複数時点でのマルチオミクスという非常に大きなデータが含まれており、健常個体と肥満個体における肝臓代謝制御を動的かつ多次元に捉えることを可能としている。その解析結果の一部は更なる検証を必要とするものも含まれるが、全体として興味深い制御経路が数多く示されている。また本論文は明確に書かれており、ネットワーク構築及び解析手法について不可分なく説明できている。なお、本論文は、幡野 敦、伊藤 有紀、柚木 克之、衛藤 樹、大野 聡、藤井 雅史、廣中 謙一、江上 陸、井上 啓、宇田 新介、久保田 浩行、鈴木 穰、池田 和貴、有田 誠、松本 雅記、中山 敬一、平山 明由、曾我 朋義、黒田 真也ら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。

よって本論文は博士（科学）の学位請求論文として合格と認められる。

以上 1613 字