

【課程-2】

審査の結果の要旨

氏名 戸田郷太郎

本研究ではインスリンを含む複数のシグナル伝達系において中心的な役割を果たし、細胞機能に影響を及ぼすことが知られている蛋白リン酸化酵素である Akt が代謝に与える影響を conditional knockout マウス(LysMDKO マウス)を用いて解析し、肥満・2型糖尿病における意義について検討し、以下の結果を得ている。

1. 肥満状態の野生型マウスでは脂肪組織マクロファージの2重蛍光染色による検討で、Akt が LPS などの刺激物質に対し不応性と考えられた。
2. LysMDKO マウスの Akt は LPS 対し不応性であり、通常摂食下で体重増大傾向を認め、肝臓におけるインスリン抵抗性を認めた。
3. 高脂肪食摂取のもとでは LysMDKO マウスにおいて体重増加、インスリン抵抗性の増大を認めず、マクロファージが Akt を介して細胞外シグナルに反応することにより代謝恒常性を維持すると考えられた。
4. バンコマイシン経口投与によりグラム陰性菌が増加した状態とすると、野生型マウスと比し LysMDKO マウスにおいて脂肪肝の増大及びインスリン抵抗性が改善しなかったため、グラム陰性菌などの腸内細菌に由来する物質がマクロファージを介し代謝を改善する可能性が考えられた。
5. LysMDKO マウス由来のマクロファージにおいて抗炎症サイトカインである IL-10 の発現が減少しており、バンコマイシン投与下の LysMDKO マウスでは IL-10 の補充によりインスリン抵抗性が改善したため、マクロファージが IL-10 を分泌することにより代謝恒常性を維持することが示唆された。

以上、本研究ではマクロファージが環境中の因子に反応し IL-10 の分泌を介して代謝恒常性維持に働く可能性を示唆し、免疫を介し作用する肥満・糖尿病の新たな治療可能性を示したと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。