

論文審査の結果の要旨

氏名 佐野 貴規

血中インスリンは膵臓β細胞より分泌制御される血糖値を下げる唯一のホルモンであり、インスリンが作用できなくなると糖尿病を発症する。健常人では、血中インスリンは、食後の血糖上昇に応じて高濃度で一過的に分泌される追加分泌、絶食時でも低濃度で持続的に維持される基礎分泌などの時間変化を示す。インスリンは代謝など多彩な生理現象を制御するが、その一部は遺伝子発現を介していることが知られている。これまでは、インスリン刺激による遺伝子発現変動を網羅的に調べた報告はあったが、インスリンの時間変化や濃度により、どのように遺伝子発現が応答するのかについては不明だった。本論文はこのような背景のもと、インスリンの時間変化や濃度に対する遺伝子応答について解析した。まず、ラット肝がん由来のFAO細胞にインスリン刺激を施し、細胞から抽出したRNA量の時間波形を、RNA-seq実験より網羅的に取得した。その結果、インスリン刺激に対して応答する遺伝子を278種類同定し、これらをインスリン応答性遺伝子と呼ぶことにした。これらのうち、機能的に重要な役割を担っていると考えられる遺伝子群を53種類選定した。インスリン応答性遺伝子のうち、発現が増加する遺伝子が13種類と発現が減少する遺伝子が16種類含まれていた。これらのインスリン応答性遺伝子には、細胞の代謝や増殖、分裂などに関与する遺伝子が含まれることが分かった。これらの発現が増加または減少するインスリン応答性遺伝子のいくつかは、実際にラットの生体内の肝臓でもインスリン刺激に対して同様の応答をすることが確かめられた。本論文ではさらに、インスリン応答性遺伝子がインスリン刺激の時間変化や濃度に対してどのように制御されているかを詳細に解析した。インスリンの濃度に対する感受性を実験により調べたところ、発現が減少する遺伝子の方が増加する遺伝子に比べて感受性が高い（低濃度インスリンに反応する）ことが分かった。感受性に加え、インスリン刺激に対する応答の速さも実験により調べたところ、インスリン刺激の時間変化に対して発現が増加する遺伝子の方が発現が減少する遺伝子に比べて速く応答することが分かった。続いて、発現が増加する遺伝子が速く応答するメカニズムや発現が減少する遺伝子が高い感受性で応答するメカニズムを探るために、これら遺伝子発現のシミュレーション解析を行なった。その結果、発現が増加するインスリン応答性遺伝子群はインスリン刺激に対して速く応答し、インスリン刺激に対して濃度感受性が低い（高濃度インスリンに反応する）ことが分かった。これはシミュレーションが実験結果をよく再現していることを意味する。実験から得られた結果と比較して注目すべきことに、応答速度の差異は遺伝子が転写される過程で生じることが示唆された。以上のことは、たとえば速く高濃度のインスリン（追加分泌）に対しては、発現が増加する遺伝子の方が主に変動することを示唆している。一方、遅く低濃度のインスリン（基礎分泌）に対しては、発現が減少する遺伝子の方が主に変動することも同時に示唆している。本研究における複数

の時間変化の刺激を駆使した解析手法は、遺伝子発現だけでなく、応答の時間波形が得られる全ての生命現象に適用することができる。広範なインスリン作用の全貌を効率的に予測・制御するには、重要な生体応答の応答特性を数値化して評価することが、理解への近道になると思われる。本研究では、ラットを用いた個体レベルの解析から、発現が増加あるいは減少するインスリン応答性遺伝子群のうちの一部は、実際に生体内でも同様の応答をすることが確かめられた。このことは、発現が増加あるいは減少するインスリン応答性遺伝子群は、インスリンの時間変化や濃度に依存して、発現制御が異なることを示している。例えば疾患モデルの動物個体に対して刺激を与える場合も、刺激の時間変化や濃度を能動的に変化させることにより、生体内での応答を選択的に制御するなど、投薬や治療指針の提示に繋がる可能性がある。

なお本論文は、川田健太郎氏、大野聡氏、柚木克之氏、角田裕晶氏、久保田浩行氏、宇田新介氏、藤井雅史氏、国田勝行氏、星野太佑氏、幡野敦氏、伊藤有紀氏、佐藤みはる氏、鈴木穰氏、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研究を立案・実行したもので、論文提出者の寄与が充分であると判断する。したがって、博士（科学）の学位を授与できると認める。

以上1828字