

論文審査の結果の要旨

氏名 野口 怜

インスリンは生体内で基礎分泌や追加分泌といった特徴的な時間パターンを示すことが知られている。特に、2型糖尿病患者においてはその時間パターンに異常が起こっているなど、インスリンの時間パターンの生理学的な重要性は古くから指摘されているが、分子レベルでのインスリン時間パターンの生理学的意義は長らく不明であった。最新の報告では、インスリンシグナル経路においてインスリンの時間パターンが特異的に下流の分子を制御することが報告されているものの、生理的意義を明らかにする上で最も重要な代謝レベルでの解析は未だなされておらず、インスリンの時間パターンが糖代謝の制御においてどのような意味を持つかは未だ不明のままである。

本論文は、このような背景のもと、培養ラット肝がん細胞を用いて、インスリン刺激時の細胞外グルコースおよび糖代謝経路における代謝物・代謝酵素の挙動を同一条件下で測定して、それらを再現する数理モデルを構築することで、実験的・計算論的にインスリンの時間パターンの糖代謝経路における役割を解明した論文である。具体的には、糖代謝経路を構成する解糖系・糖新生・グリコーゲン合成の各経路が、インスリンの基礎分泌・追加分泌という時間パターンに選択的に制御されることを数理モデル上で予測し、それらの実験的な検証に成功している。このように、インスリンの時間パターンの代謝レベルにおける生理学的意義を示したことは、本研究分野における先駆的な貢献であると認められる。また、インスリン時間パターンの切り口以外でも、インスリン刺激下で細胞外グルコースおよび糖代謝経路の代謝物・代謝酵素の挙動を同時に解析した例はなく、インスリンによる糖代謝制御機構の全体像の理解においても非常に意義のある成果であると考えられる。加えて、代謝経路の数理モデルにおいて受容体を介する外部刺激を考慮したモデルを構築し、実験データの特徴を再現することに成功できた点も非常に新規性が高い。今後の展望としては、本論文で明らかにしたインスリン時間パターンの生理学的意義を初代培養肝細胞や *in vivo* において検証を行うことで2型糖尿病の病態生理の理解へとつながることが期待される。

なお、本論文は久保田浩行氏、柚木克之氏、豊島有氏、曾我朋義氏、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十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1025字

「論文審査の結果の要旨」の概要

1. 課程・論文博士の別 課程博士
2. 申請者氏名（ふりがな） 野口 怜
3. 学位の種類 博士（科学）
4. 学位記番号 博創域 第 〇〇〇〇 号
↑新領域教務係で記入
5. 学位授与年月日 平成 〇〇 年 〇 月 〇〇 日
↑新領域教務係で記入
6. 論文題目 **The Selective Control of Glycolysis,
Gluconeogenesis and Glycogenesis in Glucose
Metabolism by Temporal Insulin Pattern**
(インスリンの時間パターンはグルコース代謝における解糖系、糖新生、グリコーゲン合成を選択的に制御する)
7. 審査委員会委員 (主査) 東京大学 教授 伊藤 隆司
教授 黒田 真也
准教授 鈴木 穰
講師 岩崎 渉
理化学研究所 チームリーダー 岡田 眞里子
8. 提出ファイルの仕様等

	提出ファイル名	使用アプリケーション	OS
(1) 使用文書ファイル	野口怜.doc	Word2007	windows 7
(2) テキストファイル	野口怜.txt	Word2007	windows 7
(3) 画像ファイルがある場合	なし		