

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 梅原敏弘

本研究は、骨格筋の Akt の果たす役割を明らかにすることを目的としている。骨格筋特異的な Akt1/Akt2 ダブルノックアウトのマウスを作成し、その解析から下記の結果を得ている。

1. 今回作成した骨格筋特異的な Akt1/Akt2 ダブルノックアウトマウス(MLC1F-DKO マウス)においては、骨格筋組織特異的に Akt1、Akt2 の発現が抑制されており、さらに、総 Akt 量としての発現も抑制されていることが確認された。さらに、MLC1F-DKO マウスの 8 週齢の時点では、骨格筋において、インスリンシグナルの Akt より下流のタンパク質のインスリン刺激によるリン酸化が、コントロールマウスに比べて抑制されていることを確認した。さらに同様の傾向が 32 週齢でも続くことを確認した。
2. MLC1F-DKO マウスでは、体重の増加抑制、筋肉組織量の減少、脂肪組織量の増加を認めた。さらに、筋線維のサイズは縮小しており、運動量の低下を認めた。また、MLC1F-DKO マウスでは、8 週齢では全身の耐糖能異常を認めないものの、24 週齢以降の ITT と、32 週齢の IpGTT で耐糖能の悪化を認めた。さらに、単離骨格筋線維の糖取り込みを測定した結果、8 週齢では統計学的に有意な変化を認めないものの、24 週齢では糖取り込みの悪化を認め、全身の糖代謝悪化の一因と考えられた。このように骨格筋の Akt は骨格筋自身のみならず全身に影響を与えている。さらに、糖代謝に対しては、Akt レベルでのインスリンシグナルの減弱は、直接的に筋肉の糖取り込みを抑制するよりもむしろ、加齢という時間経過の後に、糖取り込みの悪化を顕在化させるという間接的な作用を示した。
3. MLC1F-DKO マウスの骨格筋においては、コントロールマウスに比べて加齢に伴う ATP 含量比の低下や、高週齢での中性脂肪含量の増加を認めた。MLC1F-DKO マウスの骨格筋においては、ミトコンドリアの生合成に関わる遺伝子である mtTFA や Nrf1 の mRNA 発現低下を認め、Mitofusion に必要な Mfn1、Mfn2、OPA1 の mRNA 発現低下を認めた。さらに、抗酸化ストレスに働く、catalase や MnSOD の発現量の低下も認めた。これらの変化は加齢に伴うミトコンドリアの機能低下を示唆する所見であり、またそのような機能低下に寄与するような遺伝子変化である可能性が考えられた。

以上、本論文は骨格筋における Akt が、骨格筋自身のみならず、全身に影響を持つことを明らかにした。また、耐糖能に関しては、骨格筋における Akt は直接的に作用するというよりは、加齢という時間経過を経て筋肉や全身の変化を介して影響することが明らかに

なった。加齢をはじめ骨格筋にインスリン抵抗性を生じる病態は様々あり、本研究はそのような Akt レベルの骨格筋のインスリン抵抗性が与える影響を明らかにしており、骨格筋を中心とした治療戦略や病態の解明を考えるうえでも大きな貢献をなすと期待され、学位の授与に値するものと考えられる。