

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 野見山 隆太

〔題名〕

PKC ι はSNAER調節因子DOC2bのリン酸化を介してインスリン誘導性糖取込みを促進する

〔要旨〕

背景と序論：シナプトタグミンの1つであるDOC2b (double C2 domain protein b)は、インスリン刺激により細胞膜上へとトランスロケーションし糖輸送担体GLUT4の細胞膜融合過程を促進している。しかしDOC2bがどのような制御を受けているかについては不明であった。今回、インスリンシグナルにおけるDOC2bの上流因子を同定した。またDOC2bノックアウトマウスを用いて、全身糖代謝におけるDOC2bの役割についても検討した。

方法：野生型と変異型DOC2bを用いた免疫沈降実験によりDOC2bと特異的に結合する蛋白質を同定した。また、DOC2bノックアウトマウスを作成して組織学的観察と糖負荷試験およびインスリン負荷を行い、個体レベルで糖代謝に与える影響を評価した。インスリンによる糖取込み促進効果については、単離ヒラメ筋と精巣上体脂肪を用いて評価した。

結果：非定型PKCのアイソフォームであるPKC ι がDOC2bと結合し、DOC2bの34番目のセリン残基をリン酸化していることを発見した。このリン酸化はDOC2bが細胞膜上へとトランスロケーションするのに必須であった。また、糖負荷試験やインスリン負荷試験の結果からDOC2bノックアウトマウスはインスリン抵抗性を示すことが分かった。DOC2bノックアウトマウスでは単離ヒラメ筋と精巣上体脂肪におけるインスリンによる糖取込み促進作用が減弱していた。

結論：我々は、PKC ι がDOC2bをリン酸化することで、GLUT4のトランスロケーションおよび糖取込みを誘導しているというインスリンシグナル伝達における新たな調節機構を発見した。またノックアウトマウスの実験から、DOC2bが生体の糖代謝においても重要であることも判明した。

作成要領

1. 要旨は、日本語で800字以内、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1 5 2 9 号	氏 名	野 見 山 隆 太
論文審査担当者	主査教授	中 井 彰	
	副査教授	玉 田 耕 治	
	副査教授	谷 澤 幸 生	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
PKC iota は SNARE 調節因子 DOC2b のリン酸化を介してインスリン誘導性糖取込みを促進する			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Protein kinase C iota facilitates insulin-induced glucose transport by phosphorylation of soluble NSF attachment protein receptor regulator (SNARE) double C2 domain protein b			
掲載雑誌名 Journal of Diabetes Investigation			
第 卷 第 号 P. ~ (2019年 月 掲載予定) Oct 27, 2018. doi: 10.1111/jdi.12965. [Epub ahead of print]			
(論文審査の要旨)			
<p>シナプトタグミンのひとつである DOC2b (double C2 domain protein b) は、インスリン刺激により細胞膜上へとトランスロケーションし、糖輸送担体 GLUT4 小胞と細胞膜との膜融合の過程を促進する。しかし DOC2b がどのような制御を受けているかは不明であった。今回我々は、<i>in vitro</i>において、インスリン刺激により DOC2b と結合しうる蛋白質の同定を行うとともに、免疫沈降法やキナーゼアッセイ、共焦点顕微鏡による観察により、DOC2b の制御機構について検討した。さらに、DOC2b ノックアウトマウスを用いて、組織学的観察に加え、糖負荷試験やインスリン負荷試験による糖代謝の評価、そして単離骨格筋や脂肪組織におけるインスリン刺激後の糖取り込みの評価によって個体糖代謝における DOC2b の役割についても検討した。</p> <p>その結果、非定型 PKC のアイソフォームである PKC iota が DOC2b と結合し、DOC2b の 34 番目のセリン残基をリン酸化していることを発見した。このリン酸化は DOC2b が細胞膜へとトランスロケーションするのに必須であった。また、DOC2b ノックアウトマウスは糖負荷試験やインスリン負荷試験の結果からインスリン抵抗性を示すことが明らかとなった。DOC2b ノックアウトマウスでは単離したヒラメ筋と精巢上体脂肪におけるインスリン刺激による糖取込みが減弱していた。膵臓からのインスリン分泌は代償的に増加し、興味深いことに、身体活動やエネルギー消費も亢進していた。</p> <p>これらの結果から、PKC iota が DOC2b をリン酸化することで、DOC2b のトランスロケーションを誘導し、GLUT4 小胞の細胞膜融合を介して糖取込みを促進している、というインスリンシグナル伝達における新たなメカニズムを発見した。また DOC2b ノックアウトマウスの実験から DOC2b が生体の糖代謝においても重要な役割を担うことが明らかになった。</p> <p>本研究は SNAER 調節因子 DOC2b のインスリンによる制御機構と個体の糖代謝における DOC2b の役割について明らかにしたものであり、学位論文として価値のあるものであると認められた。</p>			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。