

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	脂肪組織の PDK1-mTOR 経路が全身の代謝に及ぼす影響とメカニズムの解明				
研究組織	代表者	所属・職名	食品栄養科学部 栄養生理学研究室・准教授	氏名	細岡 哲也
	研究分担者	所属・職名	食品栄養科学部 栄養生理学研究室・助教	氏名	伊美 友紀子
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	食品栄養科学部 栄養生理学研究室・准教授	氏名	細岡 哲也

講演題目
脂肪組織の PDK1-mTOR 経路による代謝制御メカニズムの解明

研究の目的、成果及び今後の展望

脂肪組織におけるインスリンの作用障害は、2 型糖尿病や代謝機能障害関連脂肪性肝疾患/脂肪肝（MASLD/MASH）をはじめとする代謝性疾患の病態基盤として重要であるが、分子機構の詳細は不明である。我々はこれまでに、脂肪組織特異的遺伝子欠損マウスを用いた解析により、脂肪組織におけるインスリンシグナルの鍵キナーゼ PDK1 が、脂肪量の維持に加えインスリン感受性や糖脂質代謝制御、MASLD/MASH など全身の代謝制御に重要であることを明らかにした。さらに、PDK1 下流分子のうち、転写因子 FoxO1 が PDK1 による代謝作用の一部に関与することを示したが、同時に、FoxO1 とは別の経路の関与も示唆された。本研究は PDK1 の下流経路の一つ mTOR に着目し、脂肪組織の PDK1-mTOR 経路の生理的意義の解明を目指した。Adiponectin-Cre マウスを用いて作成した脂肪組織特異的 PDK1 欠損（KO）マウスを mTOR の負の制御因子 TSC1 の flox マウスと交配し、脂肪組織特異的 PDK1/TSC1 ダブル欠損（DKO）マウスを作出した。KO マウスの脂肪組織における mTOR 活性の低下は、DKO マウスにおいて回復を示した。KO マウスにおける全身性のインスリン抵抗性は DKO マウスで改善し、血糖値も改善傾向を示した。さらに、KO マウスにおける肝脂肪沈着は、DKO マウスにおいて顕著に改善した。KO マウスにおいて、脂肪重量の減少とともに脂肪細胞径の不均一性が認められたが、DKO マウスにおいていずれも回復傾向が認められた。このような DKO マウスにおける脂肪量減少ならびに組織学的変化の改善と一致して、脂肪組織におけるアディポネクチンおよびレプチン遺伝子の発現低下が回復した。また、KO マウスにおける低アディポネクチン血症は DKO マウスにおいて有意に改善した。脂肪組織を用いた RNA シークエンスにおいて、KO マウスで減少し DKO マウスでその変化が回復する遺伝子について KEGG Pathway 解析を行ったところ、脂質代謝やグルコース代謝など代謝経路に関わる多くの遺伝子が集積していることが明らかになった。本研究において、脂肪組織の PDK1 下流経路のうち mTOR が特異的に回復するマウスモデルの作出に成功した。さらに、このマウスを用いた研究により、脂肪組織の PDK1-mTOR 経路が、脂質やグルコース代謝に関わる多くの遺伝子発現を制御することにより、インスリン感受性や正常肝の維持など全身の代謝調節に重要な役割を担うことが明らかとなった。本研究によって示されたメカニズムは、代謝性疾患に対する新たな治療法開発のための重要な基盤を構築するものと期待される。

