The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Foxo1は骨格筋由来分泌因子マスクリンの発現を抑制する
Author(s)	安井, 淳隆
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49292
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【107】

氏　　名	安　井　淳　隆（やすい　あつたか）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学　位　記　番　号	第　２２１９６　号
学位授与年月日	平成 20 年３月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学　位　論　文　名	Foxo1 は骨格筋由来分泌因子マスクリンの発現を抑制する
論文審査委員	（主査） 教　授　下村伊一郎 （副査） 教　授　山本　亘彦　　教　授　米田　悦啓　　教　授　八木　　健

論文内容の要旨

新規の骨格筋由来分泌因子であるマスクリンの mRNA レベルは、絶食で低下し、摂食で増加する。本研究において、我々はインスリンによるマスクリンの発現調節機構を調べた。C2C12 筋肉細胞において、インスリンによるマスクリンの発現上昇は、PI3 キナーゼ（PI3K）阻害剤 LY294002 によって抑制され、また、恒常的活性化体 Foxo1（Foxo1-3A）の発現によって完全に消失した。このことから、マスクリンの遺伝子発現調節に Foxo1 が関与していることが示唆された。マスクリンプロモーターのレポーターコンストラクト（deletion mutant）を用い、Foxo1 によるマスクリンプロモーター活性の抑制には、-303/-123 の領域が重要であることを明らかにした。ChIP アッセイにより、Foxo1 はマスクリンプロモーターに結合することがわかった。Foxo1 トランスジェニックマウスの腓腹筋において、マスクリンの発現は著明に減少していた。これらの結果は、in vivo および in vitro において、Foxo1 がマスクリンの遺伝子発現を抑制すること、また、筋肉細胞でのインスリンによる発現上昇を担う可能性があることを示唆した。

論文審査の結果の要旨

マウスの骨格筋 RNA からシグナルシークエンストラップ法より同定された分泌因子マスクリンは骨格筋特異的に発現し、また、絶食で発現が著明に低下し、再摂食で回復することから栄養状態によって発現調節を受ける。

安井淳隆は、マスクリンの発現調節機構の解析を行った。株化した細胞を用い、インスリンによるマスクリンの発現上昇が、PI3 キナーゼ阻害剤、あるいは Foxo1 の恒常的活性化体によって抑制されること、Foxo1 トランスジェニックマウスの骨格筋において、マスクリンの発現が低下していることから、マスクリンが Foxo1 によって発現制御されていることを見出した。マスクリンプロモーターをクローニングし、deletion mutant から Foxo1 の作用している領域を絞り、その領域に Foxo1 が結合することを明らかにし、Foxo1 はプロモーターレベルでマスクリンの発現を調節していることを見出した。

マスクリンの絶食・再摂食での発現変化は、Foxo1 の標的遺伝子群に比べて変動が著しい。これは、マスクリンの絶食・再摂食での発現変化が、Foxo1 以外の転写因子からも転写調節を受けることを示唆する。また、細胞レベルでインスリンによってマスクリンは発現上昇し、in vivo における摂食時のマスクリンの発現上昇にも関与すると考えら

れるが、インスリンがどの程度寄与しているかはまだ明らかではない。マスクリンの摂食・絶食の発現変化は、食餌から 24 時間で特に大きな変化を示し、これはインスリンの二次的な作用か、あるいは、他の栄養素による調節があることをも示唆しており、これらの点に関して、今後、さらに解析が必要である。

本研究では、株化した細胞での阻害剤やレトロウイルスの使用、マウスを用いて in vivo での解析、さらに、プロモーターのクローニング、deletion mutant 作製、ChIP アッセイなど、遺伝子発現制御解析に必要とされる手法が駆使され、上記の成果がもたらされた。論文も既に出版されるに至っている。よって、学位の授与に値するものと考えられる。