

Title	AMPD1 regulates mTORC1-p70 S6 kinase axis in the control of insulin sensitivity in skeletal muscle
Author(s)	Tandelilin, Andreas
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55780
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/resource/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	Andreas Avellini K Tandelilin
論文題名 Title	AMPD1 regulates mTORC1-p70 S6 kinase axis in the control of insulin sensitivity in skeletal muscle (AMPD1は骨格筋インスリン感受性調節における mTORC1-p70 S6 kinaseシグナル伝達経路を制御する)
論文内容の要旨	
[Purpose]	
<p>Insulin resistance triggered by excess fat is a key pathogenic factor that promotes type 2 diabetes. Understanding molecular mechanisms of insulin resistance may lead to the identification of a novel therapeutic target for type 2 diabetes. AMPD1, an isoform of AMP deaminase (AMPD), is suggested to play roles in the regulation of glucose metabolism through controlling AMP-activated protein kinase (AMPK) activation. We reported that the diet-induced insulin resistance was improved in AMPD1-deficient mice compared to wild type mice. To further delineate this observation, we studied changes of insulin signaling in skeletal muscle of wild type (WT) and AMPD1-deficient mice.</p>	
[Methods/Results]	
<p>Phosphorylation levels of kinases and expression levels of mTOR components were quantified by immunoblotting using protein extracts from tissues. The interaction between mTOR and Raptor was determined by immunoblotting of mTOR immunoprecipitates with anti-Raptor antibody. Gene expression was studied by quantitative PCR using RNA extracted from tissues.</p> <p>Phosphorylation levels of AMPK, Akt and p70 S6 kinase in skeletal muscle were higher in AMPD1-deficient mice compared to WT mice after high fat diet challenge, while they did not show such difference in normal chow diet. Also, no significant changes in phosphorylation levels of AMPK, Akt or p70 S6 kinase were observed in liver and white adipose tissue between WT and AMPD1-deficient mice. The expression levels of mTOR, Raptor and Rictor tended to be increased by AMPD1 deficiency compared to WT after high fat diet challenge. AMPD1 deficiency increased Raptor-bound mTOR in skeletal muscle compared to WT after high fat diet challenge. Gene expression of peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator 1α and β, downstream targets of p70 S6 kinase, in skeletal muscles was not changed significantly by AMPD1 deficiency compared to the wild type after high fat diet challenge.</p>	
[Conclusion]	
<p>These data suggest that AMPD1 deficiency activates AMPK/Akt/mTORC1/p70 S6 kinase axis in skeletal muscle after high fat diet challenge, but not in normal chow diet. These changes may contribute to improve insulin resistance.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) Andreas Avellini K Tandelilin	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 菅川 直樹
	副 査 大阪大学教授 阿部 早希子
	副 査 大阪大学教授 高島 成二
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>申請者は、食生活の西洋化に伴い、肥満とともに増加する2型糖尿病の病因において重要な役割を果たすインスリン抵抗性に着目した。インスリンの標的臓器である骨格筋に高発現し、細胞内エネルギー代謝の制御に関与するAMPD1は、その遺伝子多型のインスリン抵抗性との相関が示唆されていること、及び抗糖尿病活性を有するAMP kinaseの活性制御への関与が考えられていることから、AMPD1がインスリン抵抗性発症に関与することを着想した。</p> <p>遺伝子改変により作成したAMPD1欠損マウスを用いたインスリン抵抗性モデルにおいて、AMPD1のインスリン抵抗性への関与について検討した。その結果、AMPD1欠損が骨格筋においてAMP kinaseを活性化すること、さらに下流のmTORC1-p70S6 kinase経路の活性化を介して高脂肪食で誘導されるインスリン抵抗性を抑制することを新規に明らかにした。これらの結果から、AMPD1がインスリン抵抗性改善における新たな治療標的分子となりうる可能性を示唆し、インスリン抵抗性の分子機構の理解に貢献したと考えられる。</p> <p>したがって、博士（医学）の学位授与に値するものと認める。</p>	