OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Overexpression of Interleukin-15 exhibits improved glucose tolerance and promotes GLUT4 translocation via AMP-Activated protein kinase pathway in skeletal muscle
Author(s)	藤本, 拓
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72506
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、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

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　藤本　拓

論文審査担当者	（職）	氏　名
主　査	大阪大学教授	栗木宏実
副　査	大阪大学教授	下村伊一郎
副　査	大阪大学教授	熊ノ郷淳

論文審査の結果の要旨

骨格筋は糖代謝の8割を担う。骨格筋が糖取り込みを制御するメカニズムの解明は糖尿病の予防と治療に有用と考えられる。一方マイオカインは骨格筋由来のサイトカインで、骨格筋代謝を制御する因子として期待されている。インターロイキン15（IL-15）はマイオカインのひとつで、in vitroで糖代謝を改善する報告があるがその機序は明らかでない。

本研究において骨格筋特異的IL-15過剰発現マウスは野生型マウスと比較しすぐれた耐糖能を示し、AMPK経路を介してグルコースの輸送体であるGLUT4の膜上発現が亢進していた。本研究は骨格筋代謝におけるIL-15のシグナル経路についての初めての動物実験での報告である。本研究はマイオカインによる骨格筋代謝制御の解明に寄与しうる。

本論文審査により、申請者は学位の授与に値すると考えられる。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	藤本拓
論文題名 Title	Overexpression of Interleukin-15 exhibits improved glucose tolerance and promotes GLUT4 translocation via AMP-Activated protein kinase pathway in skeletal muscle （骨格筋においてインターロイキン15の過剰発現はAMPK経路を介して耐糖能を改善しGLUT4の移行を促進する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

骨格筋は運動だけでなく糖代謝の8割を担う臓器である。運動習慣はインスリン抵抗性の改善と糖尿病の予防に有用であるが、そのメカニズムとして骨格筋における糖取り込みの亢進が寄与していると考えられている。したがって骨格筋が糖取り込みを制御するメカニズムの解明は糖尿病の予防と治療に有用と考えられる。一方マイオカインは骨格筋由来のサイトカインで、骨格筋代謝を制御する因子として期待されている。インターロイキン15（IL-15）はマイオカインのひとつで、in vitroで糖代謝を改善する報告があるがその機序は明らかでない。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

我々は骨格筋特異的過剰発現マウス(IL-15TG)を用い、耐糖能や糖代謝についての発現型を解析し、IL-15がどのように糖代謝に及ぼすかについて検討した。腹腔内インスリン負荷試験では、通常食給餌においても高脂肪食給餌においても、IL-15TGは野生型マウスとの間に明らかな差を示さなかった。空腹時インスリン濃度とHOMA-Rも同様に有意差は認めなかった。一方腹腔内グルコース負荷試験においては、IL-15TGは野生型と比較し高脂肪食による耐糖能の悪化が緩和されていた。QT-PCRではIL-15の過剰発現だけでなく、受容体サブユニットβγの発現が亢進していた。続いてウエスタンブロット法で検討を行ったところ、PI3-Akt経路についてはAktのリン酸化が明らかでなかったが、AS160のリン酸化が亢進していた。AMPK経路ではAMPK, TBC1D1のリン酸化が亢進していた。また、組織免疫染色でGLUT4の骨格筋細胞膜上への輸送を評価したところ、インスリン投与下では野生型マウスとIL-15TGとの間で有意な差を認めなかったが、インスリン非投与下ではIL-15TGにおいてGLUT4の膜上発現が亢進していた。AS160は主にインスリンによって刺激を受けPI3-Akt経路の下流とされるが、運動刺激によってもAMPK経路を介してリン酸化が亢進する。今回の結果は主にAMPK経路を介してGLUT4の膜上発現が亢進していると考えられた。

〔総　括(Conclusion)〕

骨格筋特異的IL-15過剰発現マウスは野生型マウスと比較しすぐれた耐糖能を示し、AMPK経路を介してGLUT4の膜上発現が亢進していた。我々は骨格筋代謝におけるIL-15のシグナル経路についてin vivoで初めて報告した。本研究はマイオカインによる骨格筋代謝制御の解明に寄与しうる。