

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 細川 香里

論 文 題 目

S100B impairs glycolysis via enhanced
poly(ADP-ribosyl)ation of glyceraldehyde 3-phosphate
dehydrogenase in rodent muscle cells

(S100B は齧歯類筋細胞において GAPDH の
poly ADP-ribosyl 化を亢進させ解糖系を阻害する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

室原豊明 

名古屋大学教授

委員

長谷川好規 

名古屋大学教授

委員

葛谷雅文 

名古屋大学教授

指導教授

有馬寛 

論文審査の結果の要旨

脂肪組織の慢性炎症への関与が報告される S100B について、齧歯類筋細胞の Glucose 代謝に対する作用を検討した。S100B は Glucose 消費を阻害したがインスリンシグナルには影響を与えず、インスリンと独立して解糖系を阻害することが明らかとなった。Metabolome 解析において GAPDH より上流の代謝産物が増加し、S100B 群において GAPDH 活性が抑制された。Poly ADP-ribosyl 化された GAPDH 蛋白は S100B 群で増加し、PARP 阻害薬によって S100B の Glucose 消費阻害作用は消失した。以上から S100B の筋細胞における解糖系阻害効果は、主に GAPDH の poly ADP-ribosyl 化を介していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. S100B は脂肪組織の慢性炎症に関与することが報告されており、本研究により齧歯類筋細胞において解糖系を阻害することが明らかとなった。日本人は欧米人に比して肥満症の有病率が低いが、内臓脂肪や異所性脂肪の蓄積を来しやすいことが知られる。BMI からは肥満症の定義に至らないが内臓脂肪が蓄積している状態において、内臓脂肪や異所性脂肪から分泌される S100B が、末梢組織における Glucose 代謝を阻害することによって耐糖能異常を来す可能性があり、今後 vivo や臨床研究を含むデータの蓄積が重要と考えられた。
2. S100B は主に中枢神経系や癌領域で研究され、髄膜炎やアルツハイマー病、頭部外傷、悪性黒色腫等において増加し、その診断や予後マーカーとしての意義が報告されてきた。一方 S100B はレプチンや adipocyte fatty acid-binding protein(A-FABP)同様、BMI と相関するという報告があり、肥満症への関与が示唆される。本研究により S100B が筋細胞において解糖系を阻害することが明らかとなり、肥満症のみならず S100B が増加する他の病態においても、耐糖能異常を来す一因となり得る可能性が示唆された。
3. 筋細胞における Glucose 取り込みは主に GLUT4 の translocation を介し、それは Akt や AMPK の活性化などにより誘導される。本研究において S100B はインスリンシグナルや AMP/ATP 比に影響を与えず、GLUT4 への作用については不明である。しかし GAPDH が membrane 上の GLUT4 に結合しその活性を調節するという報告があり、poly ADP-ribosyl 化された GAPDH が GLUT4 に間接的に影響を与えている可能性があるが、今後さらなる検討が必要と考えられた。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	細川香里
試験担当者		主査	室原豊明	長谷川規
		指導教授	有馬寛	葛原雅文
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 肥満症を伴わない日本人における糖尿病発症との関連について 2. S100Bの病的意義について 3. 筋細胞におけるGlucose取り込み阻害の機序について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				