



Title	Studies on Brown Adipose Tissue Fabrication by Controlling Cell Microenvironments via Polymer Nanocoating
Author(s)	KARANFIL, ASLI SENA
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/101443
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Abstract of Thesis

Name	(KARANFIL ASLI SENA)
Title	Studies on Brown Adipose Tissue Fabrication by Controlling Cell Microenvironments via Polymer Nanocoating (ポリマーナノコーティングによる細胞微小環境制御に基づく褐色脂肪細胞組織の構築に関する研究)
<p>Abstract of Thesis</p> <p>Adipose tissue, distinguished into white and brown types, plays a critical role in metabolic regulation. White adipose tissue primarily serves as an energy storage medium, whereas brown adipose tissue significantly influences metabolic rate through its thermogenic capabilities. This latter feature renders brown adipose tissue a promising target for obesity treatment interventions.</p> <p>The research detailed herein adopts a structured two-stage strategy to convert white adipocytes into brown-like adipocytes using innovative polymeric materials. The aim is to harness the energy-consuming properties of brown adipose tissue to counteract obesity. Initially, white adipocytes were transformed into dedifferentiated fat cells (DFATs), which are highly prized in the fields of regenerative medicine and tissue engineering. The control of this dedifferentiation process was achieved by the application of both cationic and anionic polymers, coupled with essential proteins that are integral components of the extracellular matrix (ECM) and the basal membrane (BM). This enhancement of the dedifferentiation process was crucial for preparing the cells for the subsequent transformation.</p> <p>In the second phase of the study, these DFATs were encapsulated within a fibrin gel that was integrated with a blend of polymers, designed to facilitate the induction of brown adipogenic differentiation. This part of the research was critical in determining the potential of these polymers to effectively promote the conversion of DFATs into functional brown-like adipocytes.</p> <p>The third stage extended the research by examining the effects of a polyelectrolyte nanofilm coating applied to the DFATs. This innovative approach was explored to enhance the induction of brown adipogenic traits further. By leveraging nanotechnology, the study aimed to increase the efficiency and specificity of the adipogenic conversion process.</p> <p>The outcomes of this comprehensive study are anticipated to make significant contributions to the field by introducing new methodologies for inducing brown adipogenesis in white adipocytes. This research paves the way for future investigations into personalized regenerative medicine approaches, targeting obesity and related metabolic disorders. By enhancing our understanding of adipose tissue manipulation through polymeric and nanotechnological interventions, the study opens new avenues for developing targeted therapies that could profoundly impact public health strategies against obesity.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名 (KARANFIL ASLI SENA)			
論文審査担当者	(職)	氏名	
	主査 教授	松崎 典弥	
	副査 教授	平野 康次	
	副査 教授	剣 隼人	
	副査 教授	木田 敏之	
	副査 教授	安田 誠	
	副査 教授	正岡 重行	
	副査 教授	生越 専介	
	副査 教授	鳶巣 守	
	副査 教授	菊地 和也	
	副査 教授	芝田 育也	
	副査 教授	藤塚 守	
	副査 教授	家 裕隆	

論文審査の結果の要旨

脂肪組織と脂肪細胞は、肥満とそれに関連する健康問題が重要な課題であるため、長い間、興味深い研究分野であった。一般に脂肪組織は白色と褐色に分類され、様々な機能を果たしている。白色脂肪組織は体内のエネルギー貯蔵庫として働くのに対し、褐色脂肪組織はカロリー消費に大きく影響するため、肥満との闘いにおける治療標的となりうる。

本研究では、白色脂肪細胞を褐色脂肪細胞に転換させることを目的として、様々な高分子材料の影響を検討した。まず、白色脂肪細胞を再生医療や組織工学のための豊富な幹細胞源となりうる脱分化脂肪細胞（DFAT）に変換した。白色脂肪細胞の脱分化速度への高分子材料の影響検討した結果、細胞外マトリックス（ECM）や基底膜（BM）成分が加速効果を有することを見出した。また、興味深いことに、カチオン性およびアニオン性の合成高分子も同様に検討した結果、カチオン性高分子が顕著な加速効果を有することを見出した。このメカニズムは、カチオン性高分子がアニオン性の血清タンパク質を吸着することで脂肪細胞膜に存在するインテグリンとの相互作用を高める結果であることを明らかにした。次に、DFAT から褐色脂肪細胞への分化誘導における高分子材料の効果を検討した。得られた DFAT を様々な高分子共存下でフィブリングル内に封入し、褐色脂肪細胞への分化誘導効果を評価した結果、やはりカチオン性高分子が高い分化誘導効果を有することを見出した。これは、分化誘導因子であるインシュリンや T3 ホルモンがアニオン性であるため、やはりカチオン性高分子に吸着することで細胞への取り込みが加速されたことが原因と考えられる。さらに、DFAT 表面へカチオン性高分子とアニオン性高分子からなる高分子電解質ナノ薄膜を直接形成することで、褐色脂肪細胞への分化誘導が加速されることも見出した。

以上のように、本論文は、肥満および関連疾患に対する個別化再生医療への新たな手法を提案することで、この分野の発展に大きく貢献することが期待される。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。