

Title	Possible Involvement of Opa-interacting Protein 5 in Adipose Proliferation and Obesity
Author(s)	井上, 佳菜
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34251
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/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	井上 佳菜
論文題名 Title	Possible Involvement of Opa-interacting Protein 5 in Adipose Proliferation and Obesity (脂肪細胞増殖及び肥満に関与する新規分子OIP5の解析)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>内臓脂肪蓄積に基づく病態解明の新たな戦略として、今回私達は末梢血遺伝子発現プロファイルの解析を行い、当該分野で機能未知の分子を抽出し解析を行った。その中で内臓脂肪蓄積に伴って発現が上昇するOIP5に着目し、脂肪細胞における発現調節および機能解析を行った。</p>	
<p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>肥満者を対象とした内臓脂肪蓄積と共に変動する末梢血発現遺伝子のマイクロアレイデータと、肥満・非肥満マウスにおける白色脂肪組織のマイクロアレイデータを照合し、双方において発現が上昇あるいは低下する遺伝子を上位から抽出した。さらにその中で糖尿病・動脈硬化分野において機能未知の遺伝子を14個抽出した。Tissue distributionと既知の論文の内容等総合して、脂肪組織や脂肪細胞での機能未知の7遺伝子(TNFRSF17, OIP5, CBLN3, EDEM1, EFN1, EHMT2, GYS1)に絞り、さらに解析を進めた。これらの遺伝子の肥満モデルマウスの脂肪組織における発現変化を比較検討した結果、本研究では内臓脂肪蓄積に伴って発現が上昇するOIP5 (Opa-interacting protein 5) という分子に着目し検討を進めた。OIP5は、淋菌がヒトの細胞へ接着・侵入する際に関わるOpa proteinと結合する分子としてクローニングされた。本分子は癌組織でその発現が上昇しているという報告や、染色体上のcentromereの形成に関与しているという報告が散見されるのみであり、脂肪組織・脂肪細胞における機能は全く報告されていない。</p> <p>まず、肥満脂肪細胞におけるOIP5の発現を検討した。16週齢の<i>ob/ob</i>マウスの精巣上体周囲脂肪組織、皮下脂肪組織にてOIP5の発現が有意に上昇していた。また8週間の高脂肪高蔗糖食負荷による16週齢の食餌誘導性肥満マウスでも同様の変化を認めた。16週齢のマウス脂肪組織を分画した結果、間質血管細胞画分、成熟脂肪細胞画分共に、<i>ob/ob</i>マウスにてOIP5の発現が有意に高値であった。</p> <p>これまでの報告よりOIP5が細胞増殖に関連する可能性を想定し、過剰発現系および発現抑制系を構築し、まず細胞で検討を行った。OIP5-アデノウイルス(Ad-OIP5)を作製し、OIP5を過剰発現させたCAR-3T3-L1前駆脂肪細胞では、BrdU uptakeおよび細胞数が有意に上昇していた。一方siRNAを用いてOIP5の発現を抑制すると、OIP5-siRNA群でBrdU uptakeならびに細胞数増加が有意に抑制された。CAR-3T3-L1脂肪細胞においても同様の実験を行ったところ、Ad-OIP5投与群で有意な細胞数の上昇を認めた。また、Ad-OIP5群でOil red O陽性細胞の増加を認め、免疫染色にてEdUの取り込みも上昇していた。さらに、拡大像において、成熟した脂肪細胞にEdUが取り込まれた像が捉えられ、脂肪細胞マーカーであるFABP4とEdUの共染色も認められた。以上より、OIP5は前駆脂肪細胞のみならず、成熟脂肪細胞の増殖を促進している可能性が考えられた。</p> <p>細胞実験の結果をin vivoで検証するため、C57BL/6Jマウスの皮下脂肪組織にアデノウイルスを局所投与した。組織のHE染色像にて、Ad-OIP5投与後4日目、11日目で小型脂肪細胞の増加を認めた。Ad-OIP5投与後4日目には細胞数の有意な増加を認め、この傾向は11日目、21日目にも持続して認めた。また、皮下脂肪組織の重量を測定したところ、Ad-OIP5投与群で脂肪組織重量の有意な増加を認めた。さらに、高脂肪高蔗糖食を負荷したマウスにおいても同様にAd-OIP5群で皮下脂肪組織重量の有意な増加を認めた。</p>	
<p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>肥満脂肪組織におけるOIP5の発現上昇は、前駆脂肪細胞および成熟脂肪細胞の増殖に寄与し、hyperplasiaを促進することで、肥満脂肪組織での病態に関与している可能性が考えられる。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 井上 佳菜

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授 下村 伸一郎
	副 査	大阪大学教授 熊ノ御 淳
	副 査	大阪大学教授 石井 優

論文審査の結果の要旨

本研究は、ヒト末梢血発現遺伝子プロファイルと、マウスの脂肪組織局所の発現遺伝子解析にて、肥満病態に関連する新規分子、OIP5 (Opa-interacting protein 5) を見出し、肥満脂肪組織、脂肪細胞における発現および機能を初めて明らかにしたものである。

肥満モデルマウスの脂肪組織でOIP5の発現が有意に上昇し、間質血管細胞画分、成熟脂肪細胞画分共に、同様の変化が認められた。OIP5は前駆脂肪細胞のみならず、成熟脂肪細胞の増殖を促進している可能性が考えられた。OIP5はin vivoの皮下脂肪組織にて脂肪細胞数を増加させた。

OIP5は脂肪細胞の増殖に関わる分子であり、脂肪組織において重要な役割を果たしていると考えられ、内臓脂肪蓄積に伴う新たな病態解明に結びつく可能性があると考えている。よって学位に値すると考える。