

Title	Marked enhancement of acyl-CoA synthetase activity and mRNA, paralleled to lipoprotein lipase mRNA, in adipose tissue of Zucker obese rats (fa/fa)
Author(s)	下村, 伊一郎
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38155
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	下村伊一郎
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第10654号
学位授与年月日	平成5年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科内科系専攻
学位論文名	Marked enhancement of acyl-CoA synthetase activity and mRNA, paralleled to lipoprotein lipase mRNA, in adipose tissue of Zucker obese rats (fa/fa) (Zucker fatty 肥満ラットにおける acyl-CoA synthetase および lipoproteinlipase の組織特異的な遺伝子発現調節に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 松沢 佑次 (副査) 教授 田中 武彦 教授 鎌田 武信

論文内容の要旨

(目的)

Lipoprotein Lipase (LPL) は脂肪組織における血中脂肪の取り込みに関与し、脂肪組織に脂肪酸を供給する。AcylCoA Synthetase (ACS) は脂肪酸を中性脂肪合成の基質である acyl-CoA へと活性化させる。これら両酵素によりつかさどられる外因性脂肪酸利用の経路は、脂肪組織の蓄積過程において重要な働きをされると考えられる。しかし、これら両酵素の基質が脂肪組織に含まれること、および酵素蛋白の不安定さゆえ脂肪蓄積における両酵素の意義を活性レベルで検討するのは困難であり、現在まで脂肪組織における検討は十分なされていなかった。本研究では、肥満発症および進展における両酵素の意義を分子生物学レベルより明らかにする目的で、最近クローニングされた LPL 及び ACS の cDNA を用いて、遺伝性の肥満ラット (fa/fa) の皮下脂肪および腸間膜細胞における ACS の活性および遺伝子発現量そして LPL の遺伝子発現量を検討し、肝臓、心臓における結果と比較した。

(方法)

- (1) 対象は15周令の雌性 Zucker fatty rat (fa/fa) 及び lean rat (fa/-), 各6匹を用いた。普通食で飼育し24時間絶食の後ペントバルビタール麻酔下に大動脈より脱血屠殺。肝臓、心臓、腹部皮下脂肪、腸間膜脂肪を摘出した。
- (2) ACS 活性測定は¹⁴C-Palmitate を基質として用いる Bar-Tana らの方法に準じて行った。
- (3) GIT/CsCl 法にて RNA を抽出。random priming 法を用いて³²P 標識した rat ACS および mouse LPL cDNA probe を用いて Northern blot 解析を行った。

(成績)

脂肪組織重量は、lean rat に比し fatty rat において皮下脂肪では 21.1 ± 1.8 倍、腸間膜脂肪では 4.9 ± 0.1 倍であった。ACS mRNA は lean rat に比し fatty rat の皮下、腸間膜両脂肪組織においてそれぞれ 3.9 ± 0.6 倍、 2.2 ± 0.3 倍に増強し、ACS 活性もそれぞれ 3.3 ± 0.2 倍、 2.0 ± 0.1 倍に増強していた。fatty rat の肝臓においても ACS mRNA および ACS 活性の増強が見られ、その程度はそれぞれ 1.8 ± 0.3 倍、 1.16 ± 0.03 倍であった。心臓において、fatty 群、lean 群間で ACS mRNA および ACS 活性に変化は見られなかった。LPL mRNA についても両脂肪組織で増強がみられ、増強の程度は皮下脂肪で 6.2 ± 0.6 倍、腸間膜脂肪で 3.1 ± 0.8 倍であった。心臓において fatty 群、lean 群間で LPL mRNA 発現量に差はみられなかった。

(総括)

遺伝性肥満ラット (fa/fa) の皮下脂肪および腸間膜脂肪組織において ACS mRNA, ACS 活性, 及び LPL mRNA の増強が見られた。また LPL mRNA, 及び ACS mRNA, ACS 活性の増強の程度は脂肪組織の重量増加の程度と同じく, 腸間膜脂肪よりも皮下脂肪で大きく, 両酵素によりつかさどられる外因性脂肪酸利用の経路が脂肪蓄積に遺伝子レベルより重要な役割をはたしている可能性が示され, 両酵素が協調的に働き脂肪蓄積に貢献することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

Lipoprotein Lipase (LPL) は脂肪組織における血中脂肪の取り込みに関与し, 脂肪組織に脂肪酸を供給する。Acyl-CoA Synthetase (ACS) は脂肪酸を中性脂肪合成の基質である acyl-CoA へと活性化させる。したがって両酵素は脂肪組織における脂肪蓄積に貢献することが推察される。本研究では遺伝性肥満モデル動物 (Zucker fatty rat) の皮下脂肪および腸間膜脂肪組織において ACS 遺伝子発現量, ACS 活性及び LPL 遺伝子発現量が増強していることを明らかにし, また LPL 及び ACS の増強の程度が両脂肪組織の重量変化 (腸間膜脂肪<皮下脂肪) と相関していることを示し, 両酵素によりつかさどられる外因性脂肪酸利用の経路が脂肪蓄積に遺伝子発現レベルより重要な役割をはたしている可能性を示した。

本研究は, 脂肪組織の脂肪蓄積機構に対する分子生物学的解明に貢献するものである。よって, 博士の学位に値すると判断される。