

Title	Epidermal Growth Factor Promotes Adipogenesis of 3T3-L1 Cell in Vitro
Author(s)	安達, 浩
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39599
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、 〈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

氏 名	安 達 浩
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 9 8 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 5 月 1 6 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	Epidermal Growth Factor Promotes Adipogenesis of 3T3 - L1 Cell <i>in Vitro</i> (上皮成長因子による 3T3 - L1 細胞株の脂肪合成促進について)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 遠 山 正 彌 (副査) 教 授 松 沢 佑 次 教 授 谷 口 直 之

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

EGFは *in vitro* では未分化な脂肪細胞から脂肪細胞への分化を抑制し, *in vivo* では未分化な脂肪細胞の多いマウス新生仔に投与すると脂肪の蓄積を抑制するとされてきた。ところが一方, メスマウスにおいては卵巣摘除 (Ovx) や加齢による肥満が典型的に見られるが, このときマウスではEGFの主な産生部位である顎下腺中のEGFの濃度が約10倍に上昇し, 血中濃度も上昇する。我々はEGFの増加が肥満に関与している可能性があることをOvxマウスをモデルに *in vivo* で示した。今回, 我々はEGFが脂肪細胞の肥大に直接関与するの否かをマウス脂肪細胞の細胞株である3T3 - L1細胞を用いて *in vitro* で観察した。

【方法ならびに成績】

3T3 - L1細胞は, 10%牛胎仔血清を含むMEM培養液にインスリン (I), デキサメサゾン (D) およびメチルイソブチルキサンチン (X) を添加することにより, 未分化な脂肪細胞 (繊維芽細胞) から脂肪細胞に分化する。3T3 - L1細胞のあらゆる分化の段階にEGF受容体とそのmRNAが存在することを結合実験と, Reverse Transcription and Polymerase Chain Reaction (RT - PCR) にて確認した。まず, 3T3 - L1細胞にI, D, Xを2日間添加し細胞を分化させてゆく課程で, 種々の分化の段階から1nMのEGFの添加を開始し, それぞれをEGF無添加の対照群と比較した。細胞を超音波を用いて粉碎し, 蓄積された脂肪量を測定した。また細胞からRNAを抽出し, 脂肪合成の律速酵素であるLipoprotein lipase (LPL) とacyl - CoA synthetase (ACS) のcDNAをプローブとしてNorthern blot解析を行った。未分化な段階でEGF添加を開始すると, 脂肪細胞への分化は抑制され, 以前の報告と一致する結果を得たが, 分化の程度が進んだ段階でEGFを添加すると, LPL遺伝子の発現と細胞内の脂肪蓄積は, 逆に有意に促進された。十分に分化した脂肪細胞におけるEGFの脂肪蓄積促進作用についてdose dependencyとtime courseを検討した。3T3 - L1細胞が脂肪細胞に分化した後にEGFを添加すると, 0.1 - 1.0nMの濃度ではACSとLPL mRNA量が有意に増加し, 脂肪の蓄積も有意に促進された。10nMと高濃度のEGFは, 脂肪の蓄積を促進しなかった。1nMのEGFによる培養時間を2日間から16日間の範囲で変化させ, それぞれをEGF無添加の対照群と比較したところ, EGFとの

培養時間が4日間以上で細胞内の脂肪蓄積量はEGF無添加の群と比較して有意な増加を示した。

【総括】

以上の成績より、EGFは未分化な脂肪細胞ではその分化を抑制するが、分化した脂肪細胞では脂肪合成と脂肪の蓄積を促進するという二面的な作用を示すことが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

本申請者は、まず *in vivo* で卵巣摘除したマウスに見られる肥満において、上皮成長因子 (EGF) の増加が起きていることに着目し、EGFの増加が肥満に関与している可能性があることをマウスのモデルを用いて *in vivo* で示した。続いてEGFが脂肪細胞の肥大に直接関与することをマウス脂肪細胞の細胞株である 3T3-L1 細胞を用いて *in vitro* で示し、肥満について首尾一貫した研究を行ってきた。特に *in vitro* の研究においては、これまでの報告に対して、脂肪細胞におけるEGFの作用には二面性があり、未分化な脂肪細胞では脂肪の合成・蓄積を抑制するが、十分に分化した脂肪細胞では逆に脂肪の合成・蓄積を促進するという新しい知見を見いだしたことは学位の授与に値すると考える。