

Title	Analysis of an expression profile of active genes in the human adipose tissue and a novel adipose specific collagen-like factor, apML.
Author(s)	前田, 和久
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/40366
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	まえ だ かず ひさ 前 田 和 久
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 2 8 5 1 号
学位授与年月日	平成 9 年 3 月 18 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	Analysis of an expression profile of active genes in the human adipose tissue and a novel adipose specific collagen-like factor, apM1. (ヒト脂肪組織における発現遺伝子の解析と新しい脂肪組織特異的コラーゲン様分泌蛋白, apM1)
論文審査委員	(主査) 教授 松沢 佑次 (副査) 教授 松原 謙一 教授 荻原 俊男

論文内容の要旨

〔目的〕

脂肪細胞の分子生物学的特性を明らかにするため3'末端ライブラリーからの無作為シーケンスの方法を用いて、ヒト脂肪組織の大量 cDNA シーケンス (約1500個) を行い、以下のことを解明する。

- (1) 脂肪組織以外の他臓器の発現遺伝子解析と比較することにより脂肪組織が遺伝子発現レベルで如何なる組織であるかを位置付け、またこれまで予測されていなかった脂肪組織の機能を探る。
- (2) 得られた未知の脂肪細胞特異的発現遺伝子の全長シーケンス解析を行いそのアミノ酸構造から機能解析を行う。

〔方法ならびに成績〕

脂肪組織 RNA を用いて、dam+の大腸菌内で増幅した plasmid pUC19 を基に作った vector primer から、岡山らの方法によって cDNA を合成。ニックトランスレーションで 2 本鎖 DNA とし、ついで cDNA のみを dam 感受性の 4 塩基切断酵素 Mbo 1, vector は Mbo 1 と対合末端をつくる Bam HI で切断し、self ligation 後、transformant を得る。96穴のプレートで育てた大腸菌から PCR により cDNA insert を増幅し、シーケンス解析を施行、同様に作られた他臓器 (種々の血液細胞, 骨芽細胞, 線維芽細胞, 角膜, 大腸粘膜, 肺, ケラチノサイト等) の遺伝子発現と比較した。またヒト脂肪組織より同 vector primer を用いて全長 cDNA library を作成。3'末端 cDNA を probe として目的の全長 cDNA をクローニングした。

(1) 脂肪組織における発現遺伝子の全貌

脂肪組織から集めた約1500個の遺伝子と他臓器の約40,000個の発現遺伝子と比較した。これまで脂肪細胞分化との関連で検討されてきた PPAR γ 2, fatty acid binding protein, adipisin はいずれも脂肪組織特異的に発現していた。また脂肪蓄積に関わる lipoprotein lipase, acyl-CoA synthetase, 結合組織としての osteonectin, integrin, collagen 等の発現が多く従来より予想された機能が示された。一方、予想外に多く比較的特異的に脂肪組織に発現していたものとして gelsolin, plasma glutathione peroxidase, carboxypeptidase E がある。これらは Northern blot analysis

でも脂肪組織での発現を確認し得、gelsolin は脂肪細胞の特微的な形態変化に、plasma glutathione peroxidase は蓄積された脂肪滴に対する抗酸化作用に、carboxypeptidase E は脂肪細胞における分泌小胞様の輸送機転に関与すると考えられる。他に多くの分泌蛋白が認められたが、adipsin 以外に新たに Clr, Cl inhibitor, apo-J, properdin 等の各段階の補体因子の発現を認め、脂肪組織と補体免疫系の関連が示唆された。

(2) 未知の脂肪細胞特異的遺伝子の単離

脂肪組織特異的に発現していた未知の数個の代表クローンをを用いてその全長を解析した。このうち、ヒト脂肪組織で最も頻度の高かった apM1 (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1) は分泌蛋白の特徴とコラーゲン様領域の構造を持ち、その C 末端側にコラーゲン X, VIII, Clq と高い相同性を有していた。apM1 は adipsin と leptin に続く脂肪細胞から特異的に分泌される第三の新しい血清蛋白と考えられる。

[総括]

ヒト脂肪組織の大量 cDNA シークエンスを行い、従来より報告されていた遺伝子以外に gelsolin, plasma glutathione peroxidase, carboxypeptidase E, 各段階の補体因子等の発現を認めた。また、脂肪細胞から特異的に分泌される第三の新しい血清蛋白, apM1 (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1) を発見した。

論文審査の結果の要旨

過栄養に基づく脂肪蓄積が糖尿病, 高血圧, 動脈硬化性疾患といった成人病の発症に結び付いていることは周知の事実であるが, 最近, 脂肪組織は単なるエネルギーの貯蔵のみでなく, 様々な生理活性物質を分泌していることが明らかになりつつある。

しかしながら, こうした新しい生理活性物質が発見される毎に, それらの意義づけは独立して論じられ, 遺伝子発現の全体像に基づく解析はこれまで行われていなかった。

申請者らは脂肪組織の分子生物学的特性を明らかにするため 3' 末端ライブラリーから無作為シークエンスの方法を用いて, ヒト脂肪組織の大量 cDNA シークエンスを行った。その結果, 補体系遺伝子を初め多くの分泌蛋白が脂肪組織に発現している事を明らかにし, 脂肪滴蓄積, 蓄積された脂肪に対する抗酸化作用, 分泌のメカニズムなどに関与すると考えられる遺伝子を見出した。さらに脂肪細胞から特異的に分泌される第三の新しい血清蛋白, apM1 (Adipose Most Abundant Transcript 1) を発見した。

分泌臓器としての脂肪組織の概念を確立すると共に, 新たな脂肪組織機能の可能性が提唱された研究であり, 学位論文に値すると考える。