The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Thiazolidinediones Downregulate Stearoyl-CoA Desaturase 1 gene Expression in 3T3-L1 Adipocytes
Author(s)	紅林, 昌吾
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40727
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【53】

氏　　名	紅林昌吾（くればやし しょうご）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　13726　号
学位授与年月日	平成10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	Thiazolidinediones Downregulate Stearoyl-CoA Desaturase 1 gene Expression in 3T3-L1 Adipocytes （チアゾリジン誘導体は成熟脂肪細胞の stearoyl-CoA desaturase 1 遺伝子発現を抑制する）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　岸本　忠三 （副査） 教　授　松澤　佑次　　教　授　宮崎　純一

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

troglitazone（Tro）や pioglitazone（Pio）などのチアゾリジン誘導体はインスリン抵抗性改善剤として NIDDM の治療に使用されているが，その作用の分子機構の詳細は不明である。チアゾリジン誘導体は脂肪細胞で特異的に発現している核内レセプター peroxisome proliferator-activated receptor-γ（PPAR γ）のリガンドであることが証明されている。したがってチアゾリジン誘導体の薬理作用は，脂肪細胞の PPAR γを介した遺伝子発現の制御によりもたらされていると考えられる。

そこで本研究では，マウス3T3-L1由来成熟脂肪細胞においてチアゾリジン誘導体により発現調節される遺伝子を単離同定するため differential diaplay 法を用いた解析を行った。

【方法】

1）マウス3T3-L1細胞を100ng／mlインスリン，0.15mMIBMX，1μM デキサメサゾンで処理し成熟脂肪細胞に分化させた後，Tro 10μM を8または48時間作用させて RNA を回収した。differential display 法により Tro 処理によって発現量が変化する PCR 増幅産物をサブクローニングした。単離できたクローンの塩基配列を cycle sequence 法にて決定した。これをプローブとして Northern blot 解析を行い，その結果を laser densitometer で解析した。

2）分化後の3T3-L1細胞に，Tro または Pio および PPAR αのリガンドである WY-14，643（WY）10 μM を48時間作用させた。細胞よりクロロホルム抽出法によりクロロホルム分画を回収し，HPLC 法により全脂肪酸分画を測定した。

【成績】

1）differential display 法により，3T3-L1成熟脂肪細胞において Tro により発現が減弱するクローンを見出した。このクローンの塩基配列は，マウス stearoyl-CoA desaturase 1（SCD-1）遺伝子に一致していた。

2）Tro の12時間の処理により3T3-L1成熟脂肪細胞の SCD-1 mRNA の発現は対照の約20%に発現低下し，これは処理後48時間まで持続した。

3）Pioの処理によってもSCD-1 mRNAの発現量は対照の約20%に減少したが，WY処理では明らかな変化を認めなかった。また脂肪細胞に特異的に発現する遺伝子の一つであるaP2 mRNAの発現量はTroやPioの処理により変化しなかった。

4）3T3-L1成熟脂肪細胞をTroで処理すると，対照に比しミリスチン酸（C14:0），パルミチン酸（C16:0），ステアリン酸（C18:0）の組成比率の上昇と，ミリストレイン酸（C14:1,Δ^9），パルミトレイン酸（C16:1,Δ^9），オレイン酸（C18:1,Δ^9）の組成比率の低下を認めた。WY処理では脂肪酸組成に明らかな影響を示さなかった。TroやPioの処理によって，総脂肪酸重量には有意の変化を認めなかったが，総飽和脂肪酸重量の有意の上昇と総不飽和脂肪酸重量の有意の減少を認めた。

【総括】

マウス3T3-L1由来成熟脂肪細胞において，チアゾリジン誘導体によりSCD-1 mRNA量が減少することが判明した。またチアゾリジン誘導体により成熟脂肪細胞における飽和脂肪酸重量の増加と不飽和脂肪酸重量の減少を証明した。SCD-1は飽和脂肪酸のΔ^9-cis不飽和化反応の律速酵素である。したがって，チアゾリジン誘導体はSCD-1遺伝子の発現を低下させ，その結果SCD-1活性の低下を来たし成熟脂肪細胞の飽和脂肪酸重量を増加させたと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文では，チアゾリジン誘導体の薬理作用の本質を明らかにする目的で，その標的遺伝子を探索するためにdifferential display法を用いた解析を行っている。その結果，成熟脂肪細胞においてチアゾリジン誘導体により発現が低下する遺伝子として初めてstearoyl Co-A desaturasel（SCD1）が同定された。さらに，チアゾリジン誘導体によって成熟脂肪細胞におけるSCD1の酵素活性が低下し，細胞中の飽和脂肪酸が増加することが証明された。本論文で見出されたチアゾリジン誘導体の新規作用は，この薬剤の薬理作用のみならずPPAR γによる遺伝子発現の機構を解明するうえでも重要な知見であり，学位の授与に値すると考えられる。