The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Aquaporin Adipose, a Putative Glycerol Channel in Adipocytes
Author(s)	岸田, 堅
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43738
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

【31】

氏　　名	岸　田　　堅（きし　だ　けん）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　16828　号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学　位　論　文　名	Aquaporin Adipose, a Putative Glycerol Channel in Adipocytes （脂肪細胞特異的グリセロールチャネル分子・アクアポリンアディポース）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　松澤　佑次 （副査） 教　授　倉智　嘉久　　教　授　宮崎　純一

論文内容の要旨

【背景と目的】

私達は肥満に伴う病態の発症機構を分子レベルで明らかにするため、ヒト内臓および皮下脂肪組織発現遺伝子の大規模シーケンス解析による脂肪細胞の特性解析を行い、数種の脂肪組織特異的新規遺伝子をクローニングした。この過程で見出されたAquaporin Adipose（AQPap）は、広く生物界に存在し細胞内外の水分子の移動を調節するAQP familyに属する新規分子で、他のAQPと異なり脂肪組織特異的に発現するという特質を持つ。AQPapがアフリカツメガエル卵細胞発現系において水そしてグリセロール透過能に関わることを見い出した。脂肪細胞においてエネルギー需要時には中性脂肪は分解され遊離脂肪酸とグリセロールとなり放出されるが、グリセロール放出の分子機構はそれまで全く不明であった。そこで本研究は実際に、このAQPapが脂肪細胞における生理的なグリセロールチャネルである可能性を追及した。

【方法ならびに成績】

1）3T3-L1細胞におけるAQPap mRNA発現変化とグリセロール放出

3T3-L1脂肪細胞において、AQPap mRNAは脂肪分解に関わるperilipinやhormone sensitive lipaseとともに分化後3日目より発現し、以後漸増した。各分化段階におけるエピネフリン刺激によるグリセロール放出量はAQPap遺伝子発現量と平行して増加した。機能は水銀イオンにより阻害されることが知られている。分化した3T3-L1細胞におけるグリセロール放出は水銀イオン投与により抑制され、メルカプトエタノールにより回復したことから、AQPがグリセロール放出に関与すると考えられた。AQPap以外のaquaglyceroporinとして知られるAQP3、AQP9は3T3-L1細胞には発現していなかったので、AQPapが脂肪細胞のグリセロール放出に重要であることが考えられた。

2）生体におけるAQPap発現調節

脂肪組織AQPap遺伝子発現は、脂肪分解が亢進する絶食時に著しく増加、再摂食により減少し、AQPap mRNA量は血中グリセロール濃度と正相関を、血中インスリン濃度とは逆相関を示した。

3）脂肪細胞におけるAQPap発現調節

脂肪分解抑制ホルモンの1つであるインスリンを分化した3T3-L1脂肪細胞に投与すると、濃度依存性、時間依存

性に AQPap mRNA 発現量を抑制した。一方、強力な脂肪分解作用を示すエピネフリンでは AQPap mRNA 発現量に影響を与えなかったが、抗 AQPap 抗体を用い confocal microscopy で観察すると、エピネフリン刺激により AQPap 蛋白は核周辺の細胞内部から細胞膜上へ translocation した。

4）肥満における AQPap 発現調節

インスリン抵抗性を有する肥満モデル、db/db マウスでも脂肪組織 AQPap mRNA 発現量、蛋白量は絶食により増加したが、摂食時発現量は高インスリン血症にもかかわらず対照マウスに比し高く摂食による遺伝子発現抑制が障害されていた。Microdialysis 法により測定した脂肪組織間隙グリセロール濃度、及び血中グリセロール濃度は肥満モデルマウスで上昇しており、グリセロールは肝糖新生の基質として知られていることから、インスリン抵抗性状態における AQPap 発現調節異常が肥満に見られる糖代謝異常に関与することが示唆された。

【総括】

本研究により AQPap が脂肪細胞グリセロールチャネルである可能性が示され、その調節機構とグリセロール代謝への意義が明らかになった。AQPap の発見とその機能解析により、それまで解明されていなかった脂肪細胞からのグリセロール代謝の分子機構の解析が可能となった。

論文審査の結果の要旨

本論文は脂肪組織特異的グリセロールチャネル分子・アクアポリンアディポース（Aquaporin Adipose: AQPap）が脂肪細胞においてグリセロールチャネル分子として機能している可能性を報告したものである。血中グリセロール値は肥満症、糖尿病の程度と強く相関し、これら病態への血中グリセロールの関わりがこれまでよく示唆されてきた。最近になるまで、脂肪組織からのグリセロール汲み出しは単純拡散によるものと考えられていたが、脂肪組織特異的グリセロールチャネル分子・AQPap の同定、そしてその生理機能の把握は、生体におけるグリセロール制御が厳格に調節されていることを示した。脂肪分解のもう一方の産物である遊離脂肪酸の多くの部分は、脂肪分解後すぐに再エステル化され、再び脂肪組織の中性脂肪合成に再利用されていると考えられている。それに対し、脂肪分解により生じたグリセロールは、脂肪組織にグリセロキナーゼ活性がないことより、再利用されることはなく、全て血中へ流入し他臓器に種々の作用を及ぼすことが考えられる。これまで、in vitro の実験でグリセロールは肝細胞の糖新生および脂質合成を促進することが知られており、脂肪組織由来のグリセロールは生体において高血糖、高脂血症を引き起こす可能性がある。本申請者は、これまでほとんど、その生理、病態的意義が顧みられることがなかった、脂肪組織からのグリセロール放出機構およびその分泌に AQPap が重要である可能性を示した。脂肪細胞を中心としたグリセロールの生理・代謝異常の病態に新しい洞察を与える研究で極めて意義深く学位に十分値するものである。