

Title	URB is abundantly expressed in adipose tissue and dysregulated in obesity
Author(s)	岡田, 拓也
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/48966">https://hdl.handle.net/11094/48966</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	岡 田 拓 也
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 8 0 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 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	URB is abundantly expressed in adipose tissue and dysregulated in obesity (URB は脂肪組織で豊富に発現しており肥満で発現異常を呈する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 下村伊一郎  (副査) 教 授 金倉 讓 教 授 楽木 宏実

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目的]

当教室では脂肪組織由来の分泌因子アディポサイトカインとの分泌異常が、メタボリックシンドロームの発症と進展に深く関わっている事を明らかにしてきた。今回、肥満の病態に関与する新たなアディポサイトカイン探索を目的として、ヒト肥満者の脂肪組織発現遺伝子の解析を行い N-末端にシグナルシーケンスを有する分泌蛋白候補遺伝子 48 遺伝子を選抜、その中で data base 上脂肪組織に発現が高い URB 遺伝子を解析対象とした。URB は bombesin receptor subtype3 ノックアウトマウスで発現上昇する遺伝子としてクローニングされた 950 アミノ酸からなる推定分子量 150 k Da のタンパク質で、癌細胞において apoptosis に関連する機能を持つ事が報告されている。URB のヒトにおける組織分布は、poly(A)<sup>+</sup>RNA を使用したノザンプロット法により解析されており、心臓・骨格筋・肺での発現が報告されていたが、脂肪組織での発現とその調節は調べられていなかった。また、URB 過剰発現細胞において、URB が培養上液中への分泌されたとする報告はあるものの、ヒト脂肪細胞からの内因性 URB 蛋白の分泌は証明されていなかった。本研究では、1) URB 遺伝子の脂肪組織における発現とその調節と、2) URB がヒト脂肪細胞より分泌されるか否かを検討した。

#### [方法ならびに成績]

URB のヒト・マウスにおける遺伝子発現分布をノザンプロット法で解析した所、脂肪組織で極めて高い発現を示した。さらに 3 種類の肥満モデルマウス (Ob/Ob, KKAY, Diet Induced Obesity (DIO)) の白色脂肪組織における URB 遺伝子発現を定量的 RT-PCR 法にて検討した所、肥満モデルマウスで低値であった。また、3T3L1 脂肪細胞に肥満脂肪組織で上昇する事が知られている酸化ストレス、低酸素刺激、インスリン、TNF $\alpha$ 、を加えたところ、炎症作用を持つ MCP1 発現は上昇したが、抗炎症作用を持つアディポネクチンと同様に URB 発現は低下した。分泌性に関する検討として、C 末端に V5-tag をつけたヒト全長 URB 蛋白を安定発現するヒト URB 安定発現細胞を作製した。V5 抗体を使用したウエスタンプロット法で、URB 安定発現細胞の培養上清中に、既報の URB 蛋白の size である 150 kDa の位置にバンドをみとめた。さらにヒト脂肪組織 stromal cell (ADSC) 由来の脂肪細胞 (ADSC-adipocyte) の培養上清を、抗ヒト URB ポリクロナール抗体を使用したウエスタンプロットで検討したところ、同じく 150 kDa の

位置にバンドをみとめ、ADSC-adipocyte より URB が分泌される事が示唆された。

[総括]

URB は脂肪組織に発現が高く、肥満でその発現が低下する遺伝子であり、分泌蛋白として機能する事が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究では学位申請者である岡田拓也らが、新規脂肪細胞由来分泌蛋白の同定を目的とし、ヒト肥満脂肪組織由来クローンより得られた新たな分泌タンパク候補遺伝子 URB (Up-Regulated Bombesin receptor subtype3 knock out mouse) の解析を行った。岡田らは URB は組織分布上、脂肪組織で極めて高い発現を示すこと、また脂肪組織における URB 発現は肥満モデルマウスで低下する事、さらに肥満で上昇している酸化ストレス、インスリン、TNF $\alpha$ 、低酸素刺激は 3T3L1 脂肪細胞における URB の発現を直接抑制する事を見出した。また、分泌性に関する検討として、ヒト URB 安定発現細胞とヒト脂肪細胞の培養液中に URB タンパクを検出した。すなわち、URB は脂肪組織に発現が高く、肥満でその発現が低下する遺伝子であり、分泌蛋白として機能する事を明らかにした。

以上の研究成果により URB は脂肪細胞より分泌される新たなアディポサイトカインであり、肥満で発現異常を呈することから、メタボリックシンドロームの病態に関与する事が示唆され、今後の研究の広がりが期待される。よって学位の授与に値すると考えられる。