

Title	Obesity causes a shift in metabolic flow of gangliosides in adipose tissues
Author(s)	田邊, 文
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/49916
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

【41】

氏名	たなべ 文
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 22750 号
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Obesity causes a shift in metabolic flow of gangliosides in adipose tissues (肥満脂肪組織におけるガングリオシド組成のマスペクトル解析)
論文審査委員	(主査) 教授 下村伊一郎 (副査) 教授 大菌 恵一 教授 片山 一朗

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

ガングリオシドは、脂質マイクロドメインの形成と機能維持に重要な役割を果たしており、ガングリオシドの量や組成の変化によって、脂質マイクロドメインに局在する様々な受容体を介したシグナル伝達に変化することが知られている。肥満脂肪組織では炎症反応が亢進し、インスリンシグナル応答が低下していることが知られているが、脂肪組織は中性脂肪を多く含むため、ガングリオシドの解析は困難であった。私は肥満脂肪組織におけるガングリオシド組成の変化を明らかにする目的で解析をおこなった。

〔 方法ならびに成績 〕

食餌性の肥満モデルとして、5ヶ月間、通常食を摂取したマウス（コントロール）と高脂肪高ショ糖負荷を行ったマウス（D10）を用いた。また、遺伝性の肥満モデルとして10週齢のKKマウス（コントロール）とKKAyマウス（遺伝性肥満モデルマウス）を比較した。マウスの精巣周囲白色脂肪組織を切除し、DEAEカラムとC18カートリッジを用いてガングリオシドを抽出し、TLCおよび順相HPLC/イオントラップ質量分析を用いて分析した。

遺伝性、食餌性の両肥満マウスにおいてガングリオシドGM3に糖が付加したGM2、GM1、GD1aの組成比が増加していた。この時、両肥満マウスにおいてGM2 synthaseの遺伝子発現は顕著に上昇していた。すなわち、肥満マウスでは脂肪組織中でのGM2合成酵素の発現上昇によって、GM2より下流のガングリオシド含量が増加していると考えられた。これまでに、肥満マウスの脂肪組織ではマクロファージの浸潤が増加することが報告されており、私の用いた両肥満マウスでも、マクロファージのマーカー遺伝子であるCD68とF4/80の発現量が増加していた。そこで、KKマウスとKKAyマウスから採取した脂肪組織の分画を行った。脂肪組織をコラゲナーゼ処理し、成熟脂肪細胞を含むMA分画（mature adipocyte）と前駆脂肪細胞、血球系細胞を含むSV分画（stromal vascular）に分画した。そして、それぞれの分画のガングリオシドを解析した。その結果、KKAyマウスではKKマウスと比較してGM2はMA分画のみで増加しており、GM1とGD1aはMA分画とSV分画の両者で増加していた。最後に3T3-L1培養脂肪細胞とRAW264マクロファージ細胞からガングリオシドの抽出を行い、TLCによる解析を行った。その結果、未分化な3T3-L1細胞や、分化した3T3-L1脂肪細胞ではGM3が主要なガングリオシドであったが、RAW264マクロファージ細胞はGM1とGD1aを豊富に含んでいた。

〔 総 括 〕

DEAEカラムとC18カートリッジを用いることで、脂肪組織からガングリオシドを抽出することができた。また、順相HPLC/イオントラップ質量分析により、ガングリオシド組成を定量することに成功した。その結果、遺伝性と食餌性の両肥満マウスの脂肪組織においてGM2、GM1、GD1aの組成比が増加していることを見出した。これらの増加はマクロファージの浸潤のみでなく、脂肪細胞での含量増加の寄与が大きいと考えられた。以上の結果から、ガングリオシド組成比の測定が肥満病態の解明に貢献する可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

ガングリオシドは、脂質マイクロドメインの形成と機能維持に重要な役割を果たすが、脂肪組織は中性脂肪を多く含むため、その解析は困難であった。本研究では遺伝性、食餌性の両肥満マウスの白色脂肪組織からDEAEカラムとC18カートリッジを用いてガングリオシドを抽出し、TLCおよび順相HPLC/イオントラップ質量分析を用いて組成を解析した。その結果、肥満脂肪組織ではGM2、GM1、GD1aが増加していた。さらに、脂肪組織分画の結果から、肥満脂肪組織では脂肪細胞におけるGM2、GM1、GD1aの増加とマクロファージの浸潤によって、全体のガングリオシド組成が変化することが示唆された。申請者は脂肪組織におけるガングリオシドの抽出法を開発し、さらに肥満脂肪組織におけるガングリオシド組成の変化を初めて明らかにした。本研究は、肥満病態の解明に大きな貢献をしており、学位の授与に値すると考える。