

Title	Uric Acid Secretion from Adipose Tissue and Its Increase in Obesity
Author(s)	對馬, 佑
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/50496
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	對馬 佑
論文題名 Title	Uric Acid Secretion from Adipose Tissue and Its Increase in Obesity (マウス脂肪組織における尿酸産生・分泌と肥満に伴う変化に関する検討)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>内臓脂肪の過剰蓄積は、糖代謝・脂質代謝・血圧の異常を引き起こし、動脈硬化性疾患の易発症状態をもたらす。高尿酸血症も内臓脂肪蓄積時に高頻度で合併する疾患の1つである。高尿酸血症の発症機序は、主に腎臓における排泄低下と肝臓における産生過剰で説明されているが、脂肪組織における尿酸代謝の意義は明らかになっていない。Xanthine Oxidoreductase(XOR)はヒポキサンチン、キサンチンから尿酸を産生する酵素である。本研究では、XORに着目し、脂肪組織が尿酸を産生・分泌しているかマウスを用いて調べた。</p>	
〔方法(Methods)〕	
<p>肥満モデルとしてob/obマウス、高脂肪高シヨ糖食負荷マウス、対照としてC57/BL6J(C57)を用いた。培養脂肪細胞は、マウス3T3-L1細胞株、もしくはC57の皮下脂肪から採取した前駆脂肪細胞を用い、分化誘導8日目を成熟脂肪細胞とした。脂肪組織の細胞分画はコラゲナーゼを用いる方法にて行った。XORの遺伝子発現はリアルタイムPCR法にて、酵素活性はプテリンとメチレンブルーを用いた蛍光アッセイ法でそれぞれ測定した。各種試料中の尿酸はHPLC法にて定量した。マウスの脂肪組織中や血液中の尿酸濃度の経時変化は、マイクロダイアリシス(MD)法を用いて解析した。</p>	
〔成績(Results)〕	
<p>ob/obの血中尿酸値を調べたところC57に比べ有意に高値であった。また、ob/obへのXOR阻害薬フェブキソスタット(FBX)の投与により、血中尿酸値が有意に低下した。C57の各組織を用いてXORの組織分布を調べたところ、小腸、肺、肝臓、脂肪組織において、XORの遺伝子発現レベルや酵素活性が高かった。ob/obではC57に比べ、これらの組織のうち脂肪組織においてのみ、XORの酵素活性が有意に高値であった。高脂肪高シヨ糖食負荷マウスにおいて、対照に比べ血中尿酸値は有意に高値で、脂肪組織中のXORの酵素活性が有意に高かった。C57由来の脂肪組織を成熟脂肪細胞画分(MAF)と血管間質画分(SVF)に分画し、XORの遺伝子発現を比較したところ、MAFでの発現レベルが顕著に高かった。3T3-L1の培養上清中には、脂肪細胞への分化誘導1日目以後に尿酸が検出され、分化に伴い増加した。成熟脂肪細胞に分化した3T3-L1にFBXを添加、もしくはXORに対するsiRNAをトランスフェクションすることで、培養上清中の尿酸濃度が抑制された。C57の皮下脂肪から採取した脂肪細胞の培養実験においても、成熟脂肪細胞の培養上清では豊富な尿酸が検出され、FBX添加によって抑制された。C57の精巣上体脂肪組織にMDプローブを留置し、透析液中の尿酸を定量したところ、定常状態で尿酸が検出され、血管結紮によって精巣上体脂肪組織を局所的に虚血状態にすることで顕著に上昇した。また、これはFBXの前投与によって抑制された。静脈内にMDプローブを留置し、精巣上体脂肪組織を人為的に虚血再灌流させたところ、施術前に比べ透析液中の尿酸濃度が約50%増加した。C57またはob/obから採取した脂肪組織を器官培養し培養上清中の尿酸濃度を比較したところ、C57に比べob/ob由来の脂肪組織では有意に高かった。成熟脂肪細胞に分化した3T3-L1に低酸素刺激を加えたところ、対照に比べ培地中の尿酸量、細胞内XOR活性が有意に上昇し、いずれもFBX添加によって抑制された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>本研究において、マウス脂肪組織はXORの遺伝子発現レベル、酵素活性が高い組織の1つであり、肥満に伴い酵素活性が亢進することを明らかにした。また、マウスの成熟脂肪細胞はXORを介して尿酸を産生・分泌することが<i>in vitro</i>, <i>in vivo</i>で示され、その分泌量は血中尿酸値に影響を与えることが分かった。肥満モデルマウスの脂肪組織から産生・分泌される尿酸量は正常マウスに比べ増加しており、脂肪組織の肥満に伴う低酸素状態が一部関与している可能性が示された。以上の結果から、マウスにおいて脂肪組織はXORを介して尿酸を産生・分泌しており、産生量が肥満に伴い亢進することを明らかにした。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 對馬 佑	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 下田 伸一郎
	副 査 大阪大学教授 南池 章
	副 査 大阪大学教授 金井 好亮
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>本研究は、尿酸の産生酵素であるXOR (Xanthine Oxidoreductase)に着目し、脂肪組織が尿酸を産生・分泌している可能性と、肥満に伴う変化を初めて明らかにしたものである。</p> <p>申請者は、マウス脂肪組織がXORの遺伝子発現レベル、酵素活性の高い組織の1つであり、尿酸を産生・分泌することを初めて明らかにした。また、肥満に伴い脂肪組織のXOR酵素活性と尿酸分泌量が増加することを示し、その一部は肥満脂肪組織の低酸素状態によって引き起こされている可能性が考えられた。</p> <p>本研究成果は、内臓脂肪蓄積に伴う高尿酸血症の新たな病態解明に結びつく可能性があると考えている。よって学位に値すると考える。</p>	