



Title	Insulin-mediated Regulation of Decidual Protein Induced by Progesterone (DEEP) in Adipose Tissue and Liver
Author(s)	黒田, 陽平
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54235
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

氏 名	黒 田 陽 平
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 3 6 8 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 22 年 3 月 23 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	Insulin-mediated Regulation of Decidual Protein Induced by Progesterone (DEPP) in Adipose Tissue and Liver (Decidual Protein Induced by Progesterone (DEPP) 遺伝子のインスリンによる調節と機能解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 下村伊一郎 (副査) 教 授 林 紀夫 教 授 木村 正

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

我々は、肥満の病態発症機構を明らかにする為に、細胞工学センターと共同でヒト内臓脂肪組織発現遺伝子プロファイルを作成した。そして、同プロファイルより Adiponectin や Aquaporin adipose をクローニングし、これら分子の機能解析を行った。さらに、同プロファイルにおける新規遺伝子の解析を行ってきただが、他施設より同一遺伝子が、ヒト子宫内膜の間質細胞 cDNA ライブライアリーよりプロゲステロンで誘導される遺伝子 DEPP としてクローニングされた。しかし、脂肪組織に高発現している DEPP の意義はまだ明らかではない。本研究では、我々は、脂肪組織及び DEPP 発現の認められた肝臓における本遺伝子の発現調節ならびにその機能を明らかにすることを目的とした。

〔 方 法 な ら び に 成 績 〕

組織分布をヒトとマウスで Northern blot 法にて検討した。ヒトでは、白色脂肪組織と肺において発現を認めた。白色脂肪組織と肺に加え、肝臓、腎臓、骨格筋、心臓で発現を認めた。そして脂肪組織、肝臓、骨格筋、腎臓といったインスリン感受性臓器で、絶食状態で mRNA レベルが上昇し、摂食状態で低下する現象が認められた。

野生型マウス (C57BL/6J) を用いて 24 時間絶食、6 時間再摂食、及びストレプトゾトシン (STZ) 150mg/kg body weight 投与後 7 日のインスリン欠乏状態における肝臓と脂肪組織の DEPP mRNA レベルを半定量的 RT-PCR 法にて解析した。絶食状態に比べ、血糖値、インスリン値が有意に高値である再摂食状態の DEPP mRNA 発現レベルは肝臓、脂肪組織において、有意な低下を認めた。STZ 投与によりインスリン欠乏状態となったマウスの肝臓と脂肪組織における DEPP mRNA 発現レベルはコントロール群に比べて有意に上昇

した。

野生型マウスの精巣周囲白色脂肪組織を、コラゲナーゼ処理し、メッシュでろ過後、遠心分離して、成熟脂肪細胞と Stromal Vascular Cell (SVC) に分離して検討したところ、成熟脂肪細胞では絶食状態において DEPPmRNA 発現レベルは上昇し、摂食状態で低下したが、SVC では変化を認めなかった。

マウス 3T3-L1 細胞を用いて、脂肪細胞の分化過程における DEPPmRNA 発現を検討したところ、その発現レベルは分化とともに増加した。そして、マウス 3T3-L1 脂肪細胞、ラット H4IIE 肝細胞、ヒト HepG2 肝細胞にインスリンを添加し、DEPPmRNA 発現レベルを検討したところ、いずれの細胞においても濃度及び時間依存的に DEPPmRNA レベルは有意に低下した。

[総 括]

DEPP 遺伝子発現は白色脂肪組織および肝臓において絶食により上昇、再摂食により低下し、インスリンにより制御を受けることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

申請者 黒田 陽平は、脂肪組織発現遺伝子プロファイリングより新規遺伝子を同定し解析を行った。同分子は、子宮脱落膜でプロゲステロンにより発現が誘導されるDecidual protein induced by progesterone (DEPP) として他施設より報告されたが、申請者は脂肪組織をはじめとするインスリン感受性臓器にもDEPPが発現することを見出した。

マウスの脂肪組織、肝臓、腎臓、骨格筋における検討で、DEPPは摂食状態に比し絶食状態で発現が増加することが明らかになった。また、3T3L1脂肪細胞、H4IIE肝細胞、HepG2肝細胞において、DEPPはインスリンにより濃度及び時間依存的に発現量が低下し、本分子がインスリンにより制御されていることが示された。

以上、黒田 陽平は、絶食状態でDEPP遺伝子発現が上昇し、インスリン添加で低下することを初めて示した。よって、学位に値すると考えられる。