

Title	SDF-1, a self-inhibitory factor of insulin sensitivity in adipocytes
Author(s)	Shin, Jihoon
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61871
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

Abstract of Thesis

Name (Jihoon Shin)

Title

SDF-1, a self-inhibitory factor of insulin sensitivity in adipocytes
(脂肪細胞由来SDF-1はインスリン感受性自己抑制因子である)

Abstract of Thesis

Adipose tissue is gaining increasing attention as a metabolic organ to regulate whole-body insulin sensitivity, but little is known about the exact factor that determines and regulates basal insulin sensitivity in adipocytes. Here we show that adipocyte express SDF-1 at very high levels in normal state, and function as a self-inhibitory factor of adipose-insulin sensitivity in normal physiological condition. Adipocyte-specific ablation of SDF-1 increased adipose-insulin sensitivity under basal condition without differences not only in infiltration of immune cells but also in other SVF component such as preadipocytes and vascular endothelial cells in adipose tissues. Mechanistically, SDF-1/CXCR4 axis activated ERK signaling, which concomitantly phosphorylated IRS-1 protein, and chronically degraded IRS-1 protein in adipocytes, causing insulin resistance and impairment of insulin-mediated glucose uptake. Knockdown of endogenous SDF-1 or inhibition of its receptor in adipocytes markedly increased IRS-1 protein level and insulin sensitivity, suggesting an autocrine action of SDF-1 in adipocytes. Furthermore, these SDF-1 pathways were augmented in obese adipose tissues, associated with its insulin resistance. Altogether, our results present biological evidence that adipose-insulin sensitivity is regulated by autocrine SDF-1 action, and offers new insight into how basal-insulin sensitivity is regulated in adipocytes.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Shin Jihoon)	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授 Shimomura Ichiro
	副 査 大阪大学教授 Nagasawa Takashi
	副 査 大阪大学教授 Takashima Seiji

論文審査の結果の要旨

脂肪組織は内分泌臓器として、下村らが発見したアディポネクチンを含むアディポサイトカインを産生し、全身の糖代謝制御に深く関与するが、その全貌が明らかになるには至っていない。申請者は、発生や免疫制御など、生体で重要な役割を担うことが知られるケモカインという約40種類のメンバーからなるサイトカインファミリーに注目し、脂肪細胞でのケモカインの発現量を測定したところ、CXCL12(SDF-1)が高発現していた。

そこで、アディポネクチン発現細胞でCXCL12遺伝子が欠損するマウスを作製した（アディポネクチンCre-CXCL12 欠損マウス）。この遺伝子欠損マウスの体重や組織重量、摂食量、空腹時血糖値はコントロールマウスと差を認めなかったが、血中インスリン濃度が有意に低く、インスリン負荷試験での血糖値が有意に低かった。すなわち、生体のインスリン感受性が増強していた。

更に、アディポネクチンCre-CXCL12 欠損マウスの脂肪組織を解析すると、空腹時のERKのリン酸化が減少し、IRS-1蛋白質量が増加していた。また、インスリン投与で誘導される脂肪組織のAktのリン酸化が亢進していた。以上の結果から、アディポネクチンCre-CXCL12 欠損マウスの脂肪組織でインスリン感受性が増強していることが示唆された。この結果を細胞レベルで確認するため、野生型の脂肪組織から分離、培養した脂肪細胞のCXCL12をsiRNAで低下させたところ、脂肪細胞のIRS-1蛋白質量の増加と、インスリンで誘導されるAktリン酸化の増加がみられた。

これらの結果と整合して、3T3-L1脂肪細胞や野生型の脂肪組織から前駆脂肪細胞を分離、培養し、分化させた脂肪細胞にCXCL12蛋白を添加すると、ERKのリン酸化が亢進、すなわちERKシグナルが活性化され、インスリンによるシグナル伝達に関与するIRS-1蛋白質量が減少した。この時、インスリンで誘導されるAktリン酸化が減少したことから、CXCL12はインスリンの作用を抑制することが示唆された。

以上の結果より、脂肪細胞が産生するCXCL12は、脂肪細胞自身に作用してインスリン感受性を抑制していると考えられる。実際、飢餓状態で、インスリンの作用を抑制する必要がある際には、脂肪組織でのCXCL12のmRNA発現量が増加していた。

申請者の研究成果は、CXCL12は定常状態の脂肪細胞で高発現し、飢餓状態で発現が増加し、脂肪細胞のインスリン感受性を低下させ、筋肉と脂肪組織への糖の取り込みを抑制し、脳への取り込みを促進させる機構に関与する可能性を提示し、内分泌代謝学の研究の進展に貢献すると考えられる。よって、本研究は学位に値すると考える。