The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Metabolomic and microarray analyses of adipose tissue of dapagliflozin-treated mice, and effects of 3-hydroxybutyrate on induction of adiponectin in adipocytes
Author(s)	西谷, 重紀
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70726
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、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

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）西谷　重紀

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	下村 伊一郎
	副　査	大阪大学教授	熊ノ郷 淳
	副　査	大阪大学教授	猪阪 善隆

論文審査の結果の要旨

SGLT2阻害剤ダパグリフロジン(Dapa)は血糖低下作用や体重減少効果、脂肪重量減少効果が報告されているが、脂肪組織で起こる詳細な変化やその機序は明らかでない。そこで本研究ではDapa投与で起こる脂肪組織の変化やその機序を解析した。コントロール群(=KK)、肥満・糖尿病群(=KKAy)、Dapa投与群(KKAyにDapa投与=KKAy+Dapa)の3群を8週齢から13週齢まで5週間モニターし解剖し、回収した卵巣周囲脂肪組織のメタボローム解析とマイクロアレイ解析を行った。KKAyと比較してDapa投与で体重増加・脂肪組織重量は変化なく、摂餌量・飲水量は増加、血糖値・HbA1c・血中インスリンの上昇は抑制、血中3-ヒドロキシ酪酸(3-HBA)・血中アディポネクチンは増加傾向であった。卵巣周囲脂肪にて3-HBAの上昇とアディポネクチン遺伝子の増加傾向を認めた。3-HBAを培養脂肪細胞に添加するとアディポネクチンが増加し、アディポネクチン遺伝子領域のヒストンのβ-hydroxybutyrylationが増加した。以上より、肥満・糖尿病状態にDapaを投与すると卵巣周囲脂肪組織では3-HBAの増加からヒストンのβ-hydroxybutyrylationを介してアディポネクチンが増加することが示唆され、学位に値すると考える。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	西谷　重紀
論文題名 Title	Metabolomic and microarray analyses of adipose tissue of dapagliflozin-treated mice, and effects of 3-hydroxybutyrate on induction of adiponectin in adipocytes （ダパグリフロジン投与マウスの脂肪組織を用いた代謝物と遺伝子発現の網羅的解析および脂肪細胞でのアディポネクチン誘導に対する3-ヒドロキシ酪酸の効果）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

SGLT2阻害剤は腎近位尿細管に作用して尿糖排泄を亢進し、血糖低下作用を有する糖尿病治療薬である。SGLT2阻害剤は血糖低下作用に加えて、２型糖尿病モデルマウスにおいては過食となるが体重減少効果・脂肪重量減少効果を有し、血中ケトン体や血中アディポネクチンが増加すること、また２型糖尿病患者に投与すると、体重が減少し、血中アディポネクチンが増加することが報告されている。しかし、ダパグリフロジンを含めたSGLT2阻害剤によって脂肪組織で起こる変化やその詳細な機序は明らかでない。今回、SGLT2阻害剤ダパグリフロジン投与で脂肪組織で起こる変化やその機序を明らかにすることを目的に研究を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

コントロール群(KK♀＝KK)・肥満・糖尿病群(KKAy♀＝KKAy)・ダパグリフロジン投与群(KKAy♀にダパグリフロジン10mg/kgBW/day投与＝KKAy+Dapa)の３群を各群n=6で8週齢から13週齢まで、1週間毎に体重・摂餌量・飲水量を、2週間毎に随時血糖値を5週間モニターした。13週齢の時点でHbA1cを測定した後、４時間絶食してから解剖を施行し、下大静脈から採血したのちに組織重量を測定して回収した。その後、卵巣周囲脂肪組織のメタボローム解析とマイクロアレイ解析を行った。KKAyと比較してダパグリフロジン投与で、体重増加に差はなく、摂餌量・飲水量は増加、脂肪組織重量は変化なし、血糖値・HbA1c・血中インスリンの上昇は抑制、血中3-ヒドロキシ酪酸(=3-HBA)は増加傾向、血中アディポネクチンは上昇傾向であった。卵巣周囲脂肪のメタボローム解析およびマイクロアレイ解析の結果、KKAyと比較してダパグリフロジン投与で、解糖系の代謝物はコントロール群と同程度まで低下傾向、3-HBAは増加し、その関連酵素の遺伝子発現については、取り込み輸送体やケトン代謝酵素の増加傾向および分泌輸送体の低下傾向を認めた。またアディポサイトカインの遺伝子発現については、アディポネクチン遺伝子は上昇傾向であり炎症関連遺伝子は低下傾向であった。3HBAのアディポサイトカインへの作用を確認するため、3T3-L1脂肪細胞に3HBAを添加したところ、アディポネクチンの遺伝子発現および細胞内タンパクは増加した。この時、アディポネクチン遺伝子領域のヒストンH3K9のβ-hydroxybutyrylationが増加した。

〔総　括(Conclusion)〕

肥満・糖尿病状態にダパグリフロジンを投与すると尿糖排泄の亢進から血糖が改善する一方、卵巣周囲脂肪組織では3-ヒドロキシ酪酸の増加からヒストンのβ-hydroxybutyrylationを介して、アディポネクチンが増加することが示唆された。