

Title	Impact of MR on mature adipocytes in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity
Author(s)	早川, 友朗
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72499
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

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 早川 友朗

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授 下 野 一 郎
	副 査	大阪大学教授 梶 本 宏 実
	副 査	大阪大学教授 猪 阪 善 隆

論文審査の結果の要旨

脂肪組織ミネラルコルチコイド受容体 (MR) は肥満病態に関与することが報告されてきたが、申請者は初めて脂肪細胞特異的MRノックアウトマウスを作製し、肥満病態とMRの関係性を評価した。方法としては本マウスに高脂肪高シヨ糖食負荷を行い、肥満病態モデルを作成して解析を行った。その結果、体重や組織重量に対照群と差がなく、耐糖能や血中脂質等にも差がなかった。さらに、脂肪組織のmRNA発現解析でもステロイド関連遺伝子や脂質関連遺伝子、アディポサイトカイン遺伝子、炎症関連遺伝子、熱産生関連遺伝子、酸化ストレス関連遺伝子の発現量にも有意な差は認めなかった。以上の結果から、高脂肪高シヨ糖食負荷モデルマウスにおいては成熟脂肪細胞MRの肥満病態への寄与は小さいことが明らかになった。脂肪組織では、成熟脂肪細胞分画より間質分画においてMR発現量が高いことから、脂肪組織中の成熟脂肪細胞以外の前駆脂肪細胞や脂肪組織マクロファージ等のMRが肥満病態に関与する可能性を示した。本研究は、肥満病態における脂肪細胞MRの作用を、遺伝子改変マウスによって初めて明らかにした道標となる成果であり、学位に値すると考える。

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	早川 友朗
論文題名 Title	Impact of MR on mature adipocytes in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity (高脂肪高シヨ糖食負荷肥満における成熟脂肪細胞MRの作用)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>肥満病態では脂肪組織11β HSD1の活性が上昇しており、脂肪組織のグルコルチコイド(GC)濃度が上昇する。さらに、脂肪細胞特異的11β HSD1トランスジェニックマウスは内臓脂肪型肥満となり、耐糖能が悪化する。ミネラルコルチコイド受容体(MR)のリガンドはGCとアルドステロン(Ald)であるが、Aldの血中濃度はGCの約1/1000であることから、GCの不活性化酵素を持たない脂肪組織のMRはGCに占拠されている。肥満病態では炎症性サイトカインの上昇や、アディポサイトカイン制御異常、酸化ストレスの上昇を来すが、肥満モデルマウスにMR阻害薬を投与すると糖代謝や酸化ストレス、アディポサイトカイン制御異常が改善する。反対に、脂肪細胞特異的MR過剰発現マウスは、体重が増加し、耐糖能が悪化する。以上のことから、脂肪組織MRはGCに占拠され、肥満病態の形成に重要な役割を果たすことが示唆されるが、詳細な解析は行われていなかった。そこで、肥満病態における脂肪細胞MRの機能解明を目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>MR floxマウスとAdiponectin-Creマウスを交配させ、脂肪細胞特異的MRノックアウトマウス(MRKO)を作製した。同マウスとコントロール(MR flox/flox, Adiponectin-Cre -/-マウス)に対して5週齢から18週間、高脂肪高シヨ糖食負荷を行った。負荷14週目にインスリン負荷試験(ITT)、16週目にグルコース負荷試験(GTT)を行い、18週目に4時間絶食後に血漿と組織の回収を行った。血漿は血中脂質、血中ステロイド、アディポサイトカインの測定に供し、脂肪組織はmRNA発現や酸化ストレスの測定、脂肪細胞サイズ計測に用いた。肝臓はmRNA発現の解析、HE染色およびTG含有量の測定を行った。</p>	
<p>MRKOマウスは、成熟脂肪細胞分画で特異的にMR発現量が低下しており、成熟脂肪細胞特異的なMR欠損を確認した。脂肪組織は腎臓と比較してMR発現量が少なく、脂肪組織中の成熟脂肪細胞分画は間質分画と比較してMR発現量が少なかった。体重推移はMRKOとコントロール群で有意な差は認めず、空腹時血糖やインスリン値、ITT、GTTも有意な差は認めなかった。血中脂質、コルチコステロン濃度、Ald濃度、Adiponectin、Leptin、Resistin、MCP-1濃度も両群に差を認めなかった。脂肪組織のステロイド関連遺伝子、脂質合成遺伝子、脂質分解遺伝子、アディポサイトカイン遺伝子、炎症関連遺伝子、熱産生関連遺伝子、酸化ストレス関連遺伝子などの発現量に有意な差は認めなかった。脂肪組織酸化ストレスマーカーである8-isoprostaneも有意な差は認めなかった。肝臓のmRNA発現においても脂質関連遺伝子、糖新生関連遺伝子に有意差はなく、肝TG含有量も差を認めなかった。HE染色像も両群で明らかな違いは認めなかった。以上の結果から、MRKOは体重、組織重量、耐糖能、脂質合成・分解、炎症、酸化ストレスなどの肥満病態に関わる因子には差を認めないことが明らかになった。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>本研究は高脂肪高シヨ糖食誘導性肥満モデルマウスにおいては、成熟脂肪細胞MRの肥満病態への寄与が小さいことを明らかにした。本結果から、既報における脂肪組織MRの肥満病態への寄与に関しては、脂肪組織中の成熟脂肪細胞以外の前駆脂肪細胞や脂肪組織マクロファージ等のMRの影響が示唆される。このことは、成熟脂肪細胞分画より間質分画においてMR発現量が高いことと合致した。本研究は、肥満病態における脂肪細胞MRの作用を遺伝子改変マウスを用いて初めて明らかにした道標となる成果である。</p>	