



Title	Novel properties of myoferlin in glucose metabolism via pathways involving modulation of adipose functions
Author(s)	野里, 陽一
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76234
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。

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) 野里 陽一	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 樂木 宏 実
	副 査 大阪大学教授 森下 亮一
	副 査 大阪大学教授 下村 匠一
論文審査の結果の要旨	
<p>細胞内小胞制御因子であるMyoferlin (MYOF) は、骨格筋や悪性腫瘍などにおける病態生理機能が報告されているが、代謝性疾患における機能については不明であった。</p> <p>本研究ではMYOFが脂肪前駆細胞や脂肪組織にも発現し、生理機能として正常な脂肪分化や脂肪機能を司ることを明らかにした。一方、高脂肪食負荷による肥満モデルにおいて、MYOFノックアウトマウスでは脂肪細胞肥大や脂肪炎症が軽減、糖代謝が改善し、MYOFのloss-of-functionが肥満病態に保護的に働くことを見出した。脂肪細胞においてもMYOFのloss-of-functionにより脂肪分化を抑制することを明らかにした。また、MYOFは脂肪炎症において重要な役割を担うマクロファージにおいても炎症を調節することを明らかにし、肥満病態における脂肪炎症に関与する可能性を示した。</p> <p>以上より、脂肪組織やマクロファージにおけるMYOFが、脂肪機能や肥満病態にも関与すること明らかにした意義は大きく、更なるMYOFの機能の多様性を示したことは学位に値するものと認める。</p>	

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	野里 陽一
論文題名 Title	Novel properties of myoferlin in glucose metabolism via pathways involving modulation of adipose functions (脂肪機能調節を介して糖代謝に及ぼすMyoferlinの新規機能の解明)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>II型膜蛋白質であるmyoferlin (MYOF) は、細胞内小胞の融合に関与しており、筋芽細胞の膜融合や肥大、腫瘍細胞の増殖転移において腫瘍細胞代謝に関与していることなど様々な病態生理機能に関与することが報告されている。これらの機序として、レセプタータンパクのエンドサイトーシスと再利用が報告されており、その一つに Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) 受容体があげられる。我々はMYOFの機能解析の過程でMYOF KOにおいて肥満進展が抑制されることを見出した。そこでMYOFの脂肪機能の調節を介した肥満を中心とする代謝疾患への関与について検討を行った。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>MYOF 欠損 (KO) マウスを用い、4週間または12週間の高脂肪食負荷肥満モデルを用いて肥満進展の評価を行った。MYOF KOマウスでは、野生型 (WT) と比べて摂餌量や活動量に差は認めないものの有意に体重増加や内臓肥満、脂肪肝が抑制されていた。組織学的にもMYOF KOでは脂肪細胞の肥大が抑制されていた。高脂肪食負荷前後で腹腔内糖負荷試験、腹腔内insulin負荷試験を行い、またインスリン標的臓器 (肝臓、筋肉、精巣上体脂肪) を摘出し insulinシグナル (pAKT/lAKT) の検討を行ったところ、MYOF KOでは負荷前の若齢期 (8週齢) においてWTと比べて耐糖能やインスリン抵抗性の悪化が見られたが、高脂肪食負荷による肥満進展はWTと比べて減弱し、耐糖能障害やインスリン抵抗性も軽減した。エネルギー代謝計測システムでの解析ではMYOF KOではWTに比し、酸素消費量が増加していた。しかし、熱産生臓器である褐色脂肪組織での熱産生能の評価として寒冷刺激下での体温調節能や熱産生マーカーの発現解析では、両群に差は見られなかった。MYOF KOでは肥満が有意に抑制されたことに伴い、精巣上体脂肪組織での炎症性サイトカイン、血管新生因子、酸化ストレス、老化関連遺伝子の遺伝子発現は抑制されていた。免疫染色では脂肪組織において細胞膜及び核においてMYOFの発現が認められた。qPCRを用いて各組織及び各培養細胞での遺伝子発現解析を行うと、MYOFは脂肪前駆細胞や骨髄系細胞で強く発現しており、脂肪組織では加齢性に発現は低下する一方で高脂肪食負荷に発現は増加した。MYOFのpromoter領域に結合し、その発現を司る転写因子であるNFATの遺伝子発現もMYOF発現と平行して加齢性に低下し高脂肪食負荷で増加した。さらに3T3L1脂肪前駆細胞に対して、インスリンにより脂肪分化を誘導すると脂肪成熟に伴い、MYOFの発現は低下し、3T3L1脂肪前駆細胞において、siRNAでMYOFをノックダウンさせたところ、脂肪分化マーカーの遺伝子発現やOil Red O染色による脂肪分化が抑制されていた。また、MYOF KOマウス由来の腹腔マクロファージでも、WTと比べTNFα誘導性の炎症性サイトカインの遺伝子発現が抑制されていた。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>MYOFは生理的な生体環境では正常な脂肪分化および糖代謝機能を司る一方で、高脂肪食負荷時では過度の脂肪細胞分化が誘導された結果、肥満やそれに伴う耐糖能障害やインスリン抵抗性の病態を増悪させる可能性が考えられた。肥満病態におけるマクロファージを介したMYOFによる脂肪炎症の増悪にも関与することも示唆され、MYOFの代謝機能における生理的、病理的な多機能性が考えられた。</p>	