



Title	Glutamine deficiency induces lipolysis in adipocytes
Author(s)	大畔, 健太
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87867
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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	大呷 健太
論文題名 Title	Glutamine deficiency induces lipolysis in adipocytes (グルタミンの欠乏は脂肪細胞における中性脂肪分解を促進する)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 Glutamine (Gln) は生体内で最も豊富なアミノ酸であり、白色脂肪組織はGlnを産生することが知られている。経口で摂取したGlnは小腸のenterocyteでglutamateに代謝されるため、Glnは脂肪組織や筋組織などから合成され全身に供給されている。GlnはGlulという遺伝子によりコードされるGlutamine SynthetaseによりGlutamateとNH₄⁺、ATPから合成されている。Glnは、TCA回路のエネルギー基質として用いられるなど生体内で多くの役割を持つことが知られている。Glnを絶食中のイヌに静注した際に動脈血中の遊離脂肪酸濃度が低下し、肝臓での脂肪酸の取り込みが減少したという報告があり、Glnがlipolysisに関与する可能性が示唆されているが、脂肪組織におけるGlnの役割はこれまで明らかではなかった。本研究では、脂肪細胞機能に対するGlnの作用を検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 ヒトのマイクロアレイ解析の報告をもとに検討すると、Glulの遺伝子発現は白色脂肪組織で多かった。3T3-L1脂肪細胞について、分化前と分化後のmRNAの発現を比較すると分化後にはGlulの発現は有意に増加した。マウス脂肪組織分画を用いた検討で、成熟脂肪細胞分画 (mature adipocyte fraction) は間質血管分画 (stromal vascular fraction) と比較してGlulのmRNAの発現が有意に高かった。また、3T3-L1細胞の培養上清中のglutamine濃度について検討したところ、分化後の細胞上清中のglutamine濃度は時間依存的に増加した。分化後の3T3-L1細胞にGlutamine synthetase のinhibitorであるmethionine sulfoximine (MSO) を投与すると、培養上清中のglutamineは有意に低下した。In vivoについて、6週齢の雄性マウス (C57BL6/J) を用い、24時間の絶食後に再摂食させた摂食群、48時間の絶食群 (ともにn=5) について解析した。血中Gln濃度は絶食群で低い傾向があり、精巣周囲脂肪のGln濃度は絶食群で有意に低かった。精巣周囲脂肪から抽出したmRNAについてリアルタイムPCRで解析を行うと絶食群でAtglは有意に増加した。3T3-L1脂肪細胞をGln不含培地で培養し、Gln合成酵素阻害剤であるmethionine sulfoximine (MSO) を投与すると、ATGLのmRNA発現とタンパク発現は共に増加した。また、MSOを投与した細胞の培養上清ではLipolysisの最終産物であるグリセロール濃度は高値であった。このGlnによりAtglの発現が調整されるメカニズムについて、FoxO1に関し検討を行った。FoxO1のinhibitorであるAS1842856を3T3L1細胞に負荷した際、AtglのmRNAとタンパク発現はともに低下した。また、絶食を行ったマウスの精巣周囲脂肪におけるFoxO1の活性について検討したところ、不活性化型リン酸化であるP-FoxO1 (Ser256) が減少しており、FoxO1の活性化が示唆された。MSOを投与した3T3-L1細胞でもP-FoxO1 (Ser256) が減少しており、Gln欠乏によるATGL増加はFoxO1活性を介することが示唆された。 〔総括(Conclusion)〕 脂肪細胞はGlutamineを産生放出する。飢餓時の白色脂肪組織でGlutamine濃度が低下した状態ではAtglの発現が増加し、Lipolysisが誘導されることで遊離脂肪酸をエネルギー基質として全身に供給する可能性が示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 大呷 健太				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	下 村 伸 一 郎	
	副 査	大阪大学教授	栗 木 宏 実	
	副 査	大阪大学教授	猪 俣 善 隆	
論文審査の結果の要旨 白色脂肪組織は生体内における主要なGlutamine (Gln) 産生臓器であるが、脂肪細胞に対するGlnの働きは明らかではなかった。本研究では、脂肪組織のGln濃度とlipolysisの関係に注目し、絶食したマウスの脂肪組織中でGln濃度は低下し、Lipolysisに重要なAtglの遺伝子発現が亢進していることを見出した。3T3L1脂肪細胞に培養液のGlnを除去しGlnの合成酵素のinhibitorを投与したところ、Atglの遺伝子発現、タンパク発現はともに増加傾向を認めた。Lipolysisの最終産物としてのGlycerol濃度もGln合成酵素のinhibitorを投与した条件下で増加を認め、脂肪細胞におけるGln濃度の低下によりLipolysisが亢進することが示唆された。そのメカニズムとしてFoxO1に注目し、既報と同様にFoxO1の阻害によりAtglの発現が低下することを確認した。また、絶食時のマウスの脂肪組織とGlnを含まない培地で培養した脂肪細胞ではともにFoxO1が活性化しており、Gln欠乏によりFoxO1が活性化され、Lipolysisが亢進すると考えた。 本研究はGlnのLipolysisへの作用を初めて明らかにしたものであり、学位に値するものと認める。				