



Title	Transforming Growth Factor β 1 signaling links extracellular matrix remodeling to intracellular lipogenesis upon physiological feeding events
Author(s)	Toyoda, Shinichiro
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/89468
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	豊田 新一郎
論文題名 Title	Transforming Growth Factor $\beta 1$ signaling links extracellular matrix remodeling to intracellular lipogenesis upon physiological feeding events (脂肪細胞TGF $\beta 1$ シグナルは摂食時に細胞外環境と細胞内 lipogenesis機能を同期させる)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>脂肪細胞で生理的な摂食により脂肪蓄積が誘導されることはこれまでは主にインスリン作用によるとされてきたが、それ以外の因子によるメカニズムについてはほとんど知られていない。本研究は生理的な脂肪蓄積に関わる新規の脂肪細胞由来分泌因子（アディポサイトカイン）を同定しその機能を解析することを目的として研究を開始した。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>公開されたマウス・ヒトの脂肪組織トランスクリプトームを用いて、摂食状態で誘導される分泌因子を抽出したところ、Transforming Growth Factor beta1 (TGF $\beta 1$)が該当した。TGF $\beta 1$は本来細胞外基質 (ECM) のリモデリングに主要な因子であることが知られており、ECMリモデリングに必要であるコラーゲンやMMP、ADAMといった遺伝子群も摂食により脂肪組織で誘導されていた。</p> <p>次に脂肪細胞におけるTGF $\beta 1$の生理的機能について検討した。TGF β受容体はヒトとマウスともに脂肪組織において多く発現しており、TGF β受容体阻害剤を野生型マウスへ投与すると、脂肪重量が減少し、細胞外基質リモデリング関連遺伝子とlipogenesis関連遺伝子の発現が共に低下した。これまでTGF $\beta 1$の脂質代謝への関与は全く知られておらず、TGF $\beta 1$によるlipogenesis経路の直接制御を考え、分化後の3T3-L1脂肪細胞にTGF $\beta 1$タンパクを添加したところ、細胞外基質リモデリング関連遺伝子と共にlipogenesis関連遺伝子が誘導された。反対にsiRNAを用いてTGF $\beta 1$をノックダウンするとそれらの遺伝子発現は減少した。以上より脂肪細胞由来TGF $\beta 1$は細胞自律的に細胞外基質リモデリング関連遺伝子とlipogenesis関連遺伝子の発現を共に制御することが示唆された。</p> <p>詳しい分子メカニズムを調べたところ、TGF $\beta 1$添加後の脂肪細胞ではSMAD3のリン酸化に遅れて、ECMリモデリングに関連したFAK/AKTシグナルが増強することがわかった。3T3-L1脂肪細胞においてSMAD3/ECM/FAK/AKTのシグナル経路を阻害剤によりそれぞれ遮断すると、TGF $\beta 1$誘導性のlipogenesis経路は阻害された。またMMPs/ADAMsの阻害剤を添加したときもTGF β誘導性のlipogenesisは阻害された。</p> <p>最後に脂肪細胞におけるTGF $\beta 1$の発現調節機構について検討した。摂食により誘導される代表的なホルモンであるインスリンは、3T3-L1脂肪細胞でTGF $\beta 1$遺伝子発現を誘導し、インスリンシグナル阻害剤の共添加でその誘導は阻害された。また興味深いことに、インスリンによるlipogenesis経路の誘導はTGF $\beta 1$作用を阻害することで部分的に遮断されており、インスリンによるlipogenesis経路の一部をTGF $\beta 1$が担っていることが示唆された。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>本研究では摂食時にインスリンによって脂肪細胞で誘導され分泌されたTGF $\beta 1$が細胞自律的に作用し、かつ細胞外の細胞外基質リモデリングを介して、FAK/AKTシグナルを誘導することで、細胞内のlipogenesis 経路を正に制御することを初めて見出した。これは摂食時に脂肪組織でアディポサイトカインにより行われる生理的適応メカニズムと考えられ、これまで肥満脂肪組織の線維化を引き起こす悪玉サイトカインとしてのみ認知されてきた脂肪細胞由来TGF $\beta 1$が、生理的な摂食過程においてインスリンと共に脂肪細胞代謝の恒常性を保つ重要な役割を果たしている可能性が示された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 豊田 新一郎			
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	猪俣 善隆
	副 査	大阪大学教授	竹原 聡
論文審査の結果の要旨			
<p>生理的な摂食により脂肪細胞の脂肪蓄積が誘導されるが、その詳しいメカニズムは不明である。本研究では、公開されたトランスクリプトームのデータベース解析から、摂食時の脂肪組織において細胞外基質 (ECM) のリモデリングに主要な分泌因子であるTGF β 1が誘導されることを新たに見出した。In vitro/in vivo における薬理学的な阻害の結果から、脂肪細胞で誘導され分泌されたTGF β 1は細胞自律的に作用し、かつ細胞外のECMリモデリングを介して、FAK/AKT シグナルを誘導することで、脂肪細胞内のlipogenesis 経路を正に制御する可能性を示した。本研究では、これまで肥満脂肪組織の線維化を引き起こす悪玉サイトカインとしてのみ認知されてきた脂肪細胞由来TGF β 1が、生理的な摂食過程においてインスリンと共に脂肪細胞代謝の恒常性を保つ重要な役割を果たしている可能性を初めて示した成果であり、学位に値すると考える。</p>			