

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

| | |
|-----------|--|
| タイトル | LR11, an LDL receptor gene superfamily member, represses the norepinephrine induced expression of uncoupling protein 1 in primary cultured beige adipocytes |
| 別タイトル | LDL 受容体スーパーファミリーLR11 は、ベージュ脂肪細胞における脱共役タンパク質1のノルエピネフリン誘導性発現を抑制する |
| 作成者(著者) | 早川(中村), 祥子 |
| 公開者 | 東邦大学 |
| 発行日 | 2021.03.17 |
| 掲載情報 | 東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. |
| 資料種別 | 学位論文 |
| 内容記述 | 主査: 盛田俊介 / タイトル: LR11, an LDL receptor gene superfamily member, represses the norepinephrine induced expression of uncoupling protein 1 in primary cultured beige adipocytes / 著者: Shoko Nakamura, Meizi Jiang, Rena Oka, Takashi Yamaguchi, Nobuyuki Hiruta, Hiroyuki Ebinuma, Wolfgang J Schneider, Ichiro Tatsuno, Hideaki Bujo / 掲載誌: Toho Journal of Medicine / 巻号・発行年等: 7(1): 48-56, 2021 / 本文ファイル: 出版者版 |
| 著者版フラグ | none |
| 報告番号 | 32661甲第999号 |
| 学位記番号 | 甲第687号 |
| 学位授与年月日 | 2021.03.17 |
| 学位授与機関 | 東邦大学 |
| DOI | info:doi/10.14994/tohojmed.2020_019 |
| その他資源識別子 | 10.14994/tohojmed.2020_019 |
| メタデータのURL | https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD82378629 |

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

早川（中村）祥子より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 687 号

学位申請者 : 早川（中村）祥子

学位論文 : LR11, an LDL receptor gene superfamily member, represses the norepinephrine-induced expression of uncoupling protein 1 in primary cultured beige adipocytes

(LDL 受容体スーパーファミリーLR11 は、ベージュ脂肪細胞における脱共役タンパク質 1 のノルエピネフリン誘導性発現を抑制する)

著者 : Shoko Nakamura, Meizi Jiang, Rena Oka, Takashi Yamaguchi, Nobuyuki Hiruta, Hiroyuki Ebinuma, Wolfgang J Schneider, Ichiro Tatsuno, Hideaki Bujo

公表誌 : Toho Journal of Medicine

論文内容の要旨 :

近年、PET-CT などの画像技術が進歩し、ヒト成人の皮下脂肪組織にはベージュ脂肪細胞が存在することが明らかになった。熱産生細胞であるベージュ脂肪細胞は生体の基礎代謝を亢進させるため、新たな肥満治療や糖尿病治療の標的として注目されている。実際に肥満患者や糖尿病患者において、ベージュ脂肪細胞由来の褐色脂肪組織は減少していることが報告されている。ベージュ脂肪細胞は、寒冷刺激やノルエピネフリンなどの交感神経刺激により、白色脂肪組織中に誘導されてくることが明らかになっている。しかしながら、白色脂肪のベージュ化メカニズムは未だ解明されていない。現在、主に3つの仮説が提唱されている。それは、de novo ベージュ脂肪細胞形成によるもの、白色脂肪細胞からベージュ脂肪細胞への形質転化、および不活性ベージュ脂肪細胞が活性化され活性化ベージュ脂肪細胞が出現する説である。我々はベージュ脂肪細胞のリクルート機構に LR11 が関与している可能性を考えている。LR11 は LDL 受容体ファミリーの一つである。LR11 は細胞質にて mRNA から合成され、細胞外に輸送され、膜受容体として存在している。LR11 はプロテアーゼで分解され、sLR11 として作用する。脂肪細胞においては、sLR11 は BMP 受容体に結合し、BMPs/TGF β のシグナル伝達を介して脂肪分化に関わることが報告されている。LR11 ノックアウトマウスでは、皮下白色脂肪組織中にベージュ脂肪細胞が出現し、基礎代謝量が亢進し、肥満抵抗性になることが明らかとなった。こ

の先行研究の結果から、LR11 は白色脂肪のベージュ化に抑制的に関与している可能性が示唆された。本研究は初めてヒトの脂肪細胞を用い、ベージュ脂肪細胞への分化過程で LR11 発現変動を解析し、その調節因子としての意義を明らかにすることを目的とした。

まず、ヒト成人の皮下脂肪組織由来の前駆脂肪細胞をベージュ脂肪細胞へ分化させ、その分化過程での LR11 mRNA の発現変動を検討した。LR11 mRNA レベルは、分化初期に急激に抑制され、その後ベージュ化マーカーである脱共役蛋白質 (UCP) 1 と連動して増加した。次に、ベージュ脂肪細胞はノルエピネフリン刺激で活性化される特徴を持つことから、分化させたヒトのベージュ脂肪細胞にノルエピネフリン刺激を行い、LR11 mRNA の発現変動を検討した。分化したヒトのベージュ脂肪細胞にノルエピネフリン刺激を与えると、LR11 mRNA レベルは前述と同じように分化初期に急激に抑制され、UCP-1 mRNA レベルの上昇に遅れて再上昇した。この LR11 mRNA レベルの変化は UCP1 mRNA レベルの上昇とは明らかに対照的であった。これらの結果から、ベージュ化の初期には LR11 mRNA のダウンレギュレーションが引き起こされること、LR11 がベージュ脂肪細胞のリクルートに関与している可能性が示唆された。次に、これまでの LR11 mRNA と UCP1 mRNA の関係が相互関係にあるか調べるために、LR11 ノックアウトマウスの皮下脂肪組織から調製した初代培養脂肪細胞を用いて実験を行った。野生型 (WT) マウスおよび LR11 ノックアウトマウスの初代培養脂肪細胞をベージュ脂肪細胞に分化させ、UCP1 mRNA 量を評価した。LR11 ノックアウトマウスのベージュ脂肪細胞では、UCP1 mRNA レベルが WT マウスのベージュ脂肪細胞と比較して顕著に増加していた。最後に、ベージュ脂肪細胞のノルエピネフリン刺激により生じた LR11 mRNA の変動が sLR11 に反映されるかを調べた。分化した WT マウスのベージュ脂肪細胞にノルエピネフリンを添加し、放出された sLR11 量の変化を検討した。ノルエピネフリンとのインキュベーションにより sLR11 放出量は減少した。以上の結果は、LR11 はノルエピネフリン誘発性 UCP1 の発現を抑制し、その機序に sLR11 が関与している可能性を示すものであった。さらに、sLR11 は皮下脂肪細胞の交感神経活性化によるベージュ脂肪へのリクルートに関与し、de novo ベージュ脂肪形成、あるいは不活性ベージュ脂肪が活性化され活性化ベージュ脂肪が出現する過程の抑制因子としての役割を示唆したものであった。

1. 学位審査の要旨および担当者

| | | |
|--|-----|--------------|
| 学位番号甲第 687 号 | 氏 名 | 早 川 (中村) 祥 子 |
| 学位審査担当者 | 主 査 | 盛 田 俊 介 |
| | 副 査 | 弘 世 貴 久 |
| | 副 査 | 上 芝 元 |
| | 副 査 | 内 藤 篤 彦 |
| | 副 査 | 近 藤 元 就 |
| <p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>ヒト白色脂肪組織には、ベージュ脂肪細胞と呼ばれる熱産生遺伝子 UCP1 陽性の褐色脂肪細胞様の脂肪細胞が存在し、肥満・糖尿病治療戦略の新たなターゲットとして注目されている。申請者らは、白色脂肪細胞のベージュ脂肪細胞化（ブラウニング）におけるフェノタイプトランジションに関わる遺伝子 LR11 の役割を明らかにする目的で、ヒト皮下脂肪組織由来間質細胞（hASC）を使用して以下の検討を行った。まず、LR11 mRNA 発現は、ブラウニング過程において一過性の低下の後、熱産生遺伝子並びに脂肪分化関連遺伝子とともに増強した。次に、培養ベージュ脂肪細胞において、NE 添加は LR11 mRNA 発現を低下させた一方で、UCP1 mRNA 発現を増強させた。さらに、LR11KO マウスの皮下脂肪組織由来ベージュ脂肪細胞における UCP1 mRNA 発現は、NE 刺激の有無によらず野生型（WT）マウスと比較して、有意に高発現であるとともに、NE 添加により WT ベージュ脂肪細胞由来 sLR11 が減少したことを明らかにした。以上の結果は、LR11/sLR11 が交感神経活性化による皮下脂肪細胞のブラウニングにおける抑制因子であることを示唆するものであり、血中 sLR11 濃度はベージュ脂肪細胞の機能マーカーとして期待されるが、これを明らかにするためには臨床研究が必要である、と結論付けている。</p> <p>学位審査会は、2021 年 1 月 28 日 10 時より、主査及び副査 4 名（2 名書面審査）の出席のもと行われた。申請者による論文内容説明の後、質疑応答が行われた。LR11 のリガンドと膜タンパクとしての機能、分化誘導に T3 を添加すると前駆脂肪細胞がベージュ細胞に分化するメカニズム、甲状腺機能亢進症患者が痩せることとの関連、ヒトベージュ脂肪細胞の起源、2 型糖尿病の血糖コントロールや動脈硬化症と血中可溶性 LR11 (sLR11) レベルとの関係、sLR11 が BMP/BMPR/Smad 系をオートクラインとして負に制御していると考えられているが、その根拠や検証方法、LR11 を利用した肥満治療への展望など、基礎から臨床に至る多岐にわたる質問がなされた。申請者は一つ一つの質問に対して先行研究の知見と自身の研究結果を基に真摯に説明を的確に回答した。</p> <p>以上より、本論文は基礎的検討ではあるものの、ヒトベージュ細胞において初めて、LR11 がノルエピネフリンで誘導される熱産生遺伝子 UCP1 の発現誘導を抑制することを示し、この知見は、新たな抗肥満治療に繋がることが期待される有意義な研究であることが確認された。審査委員全員一致の元、学位授与に値すると判断し学位審査会を終了した。</p> | | |