



Title	アディポカイン産生・分泌に関わる腸上皮細胞-脂肪細胞連関の生理学的解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	石原, 利乃
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第11941号
Issue Date	2015-06-30
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/59787">https://hdl.handle.net/2115/59787</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Rino_Ishihara_abstract.pdf, 論文内容の要旨



## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士(生命科学) 氏名 石原 利乃

### 学位論文題名

#### アディポカイン産生・分泌に関わる腸上皮細胞-脂肪細胞連関の生理学的解析

従来、脂肪細胞は余剰のエネルギーを中性脂肪として蓄積するだけの受動的な役割を有するのみと考えられていたが、アディポカインと総称されるペプチド類を産生・分泌する内分泌細胞であることが知られるようになった。内臓脂肪蓄積型肥満における脂肪組織においてはマクロファージをはじめとする白血球の浸潤が認められ、そのような内臓脂肪組織の炎症状態がメタボリックシンドロームの発症・進展に寄与することも明らかになってきたが、アディポカインはそれらの一連の過程において中心的な役割を果たしている。アディポカインの一つであるレプチンは、脂肪細胞で産生・分泌され、中枢神経系に受容されて強力な摂食抑制シグナルを伝えると同時に、交感神経を介してエネルギー消費増大をもたらす。自由摂食時の血中レプチン濃度は体脂肪量と相関するが、絶食時に低下し、再摂食により上昇するため、摂食に応答して腸管から放出されるシグナルが脂肪細胞のレプチン分泌を誘導する可能性が考えられる。そこで本研究では、「腸上皮細胞が、何らかの情報伝達を介して脂肪細胞のレプチン分泌を誘導する」と仮定し、このことに関する腸上皮細胞および脂肪細胞の連関を解明することを目的として、培養細胞を用いた生理学的な解析を行った。

学位論文は三つの章からなり、第一章では腸上皮細胞および脂肪細胞の連関を調べるために、腸上皮細胞および脂肪細胞の共培養、ならびに腸上皮細胞培養上清による脂肪細胞の培養を行い、アディポカインの産生・分泌の動態を解析した。その結果、ヒト初代培養脂肪細胞およびヒト脂肪細胞株 SGBS におけるレプチンおよびアディポネクチンの分泌が、ヒト小腸上皮細胞モデルである Caco-2 細胞との非接触的共培養により増加することを観察した。またこのときのレプチンの分泌増加は、翻訳前の段階で調節された結果であることが示唆された。さらに、Caco-2 細胞の培養上清の添加によってもヒト初代培養脂肪細胞および SGBS 細胞におけるレプチンおよびアディポネクチンの分泌が増加した。以上の結果から、腸上皮細胞は脂肪細胞におけるこれらのアディポカインの分泌を刺激する何らかの液性因子を放出するものと推察した。

第二章では、この液性因子に関する情報を得るために、いくつかの検討を行った結果、そのものは分化した小腸粘膜吸収上皮細胞が放出する熱安定性の物質であり、また従来よりレプチン分泌を刺激することが知られている炎症性サイトカイン、ケモカインおよびグルコース以外のものと考えられた。

腸上皮細胞が放出する液性因子による脂肪細胞におけるレプチンおよびアディポネクチン分泌促進は、あくまでも培養細胞系における観察結果であり、*in vivo*においても同様の現象がみられるか否か、明らかではない。そこで第三章では、そのことを明らかにするための *ex vivo* の実験として、マウスの腸粘膜ホモジネート上清によりマウス由来 3T3-L1 脂肪細胞を培養し、レプチンおよびアディポネクチン分泌の動態を解析した。その結果、C57BL/6J マウスの回腸粘膜ホモジネート上清が 3T3-L1 脂肪細胞におけるレプチンおよびアディポネクチン分泌を増加させたが、空腸、結腸および肝臓ホモジネート上清は影響しなかった。これらの結果は、*in vivo* において回腸における腸上皮細胞が脂肪細胞におけるレプチンおよびアディポネクチン分泌を刺激する液性因子を放出することを示唆する。ところが、多遺伝子変異による過食の結果として肥満を呈する KK-Ay マウスの回腸粘膜ホモジネート上清は、3T3-L1 脂肪細胞におけるレプチンおよびアディポネクチン分泌をまったく刺激しなかった。つまり、KK-Ay マウスにおいては、そのような液性因子を欠損するために摂食に応答したレプチン分泌が生じず、そのことが肥満形成に寄与するものと推察された。

以上のように、培養細胞を用いた実験研究により、栄養素の刺激に応答して回腸粘膜上皮細胞から液性因子が放出され、そのものが脂肪細胞におけるレプチンおよびアディポネクチン分泌を刺激することが示された。レプチンは飽食シグナルを伝達するのみならずエネルギー消費を増大させること、またアディポネクチンはメタボリックシンドロームに抑制的に作用することを考慮すると、これらのアディポカインの分泌を刺激する腸上皮細胞由来の液性因子を肥満の予防・治療のための新しい標的とすることが期待できる。