

Adipose tissue complement factor B promotes adipocyte maturation

松永, 紘明

<https://doi.org/10.15017/1931833>

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

氏 名 : 松永 紘明

論 文 名 : Adipose tissue complement factor B promotes adipocyte maturation

(脂肪細胞 Complement factor B は脂肪細胞の成熟を促進する)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

肥満の脂肪組織では、脂肪細胞とマクロファージの相互作用による炎症反応がインスリン抵抗性を増悪することが知られている。これまでに、低濃度lipopolysaccharide (LPS)で刺激したマクロファージと共培養した脂肪細胞における発現変動遺伝子の網羅的解析において、補体因子B (CfB) の遺伝子発現が亢進することを見出した。本研究では、CfBが脂肪細胞の分化成熟および、肥満・インスリン抵抗性に及ぼす影響について検討した。まず、低濃度LPSで刺激したRAW264.7マクロファージと分化3T3-L1脂肪細胞を共培養し脂肪細胞における補体関連因子の遺伝子発現をreal-time PCR法で検討した。低濃度LPSで刺激したマクロファージと共培養した脂肪細胞では、補体因子C3, CfD, CfHの遺伝子発現はほとんど変動しなかった一方、CfBの遺伝子発現が著明に亢進した。次に、成人被験者374名の健康診断時の血液サンプルを用いて血中CfB濃度とインスリン抵抗性関連マーカとの相関を解析した。血中CfB濃度はBMI, CRP, insulin, HOMA-IRと正の相関を示し、CfBと肥満およびインスリン抵抗性との関連が示唆された。さらにCfBが脂肪細胞分化に及ぼす影響を検討するため、3T3-L1前駆脂肪細胞にCfB遺伝子を導入し、脂肪細胞分化関連遺伝子発現および脂肪蓄積への影響を検討したところ、CfB遺伝子を導入した脂肪細胞では分化後期において脂肪細胞分化成熟関連遺伝子の発現が有意に亢進し、脂肪滴の蓄積が増大した。また、野生型マウスに高脂肪食を16週間負荷させた際の血清中CfB濃度は通常食負荷時に比べ2倍程度の増大をみとめた。さらに、脂肪組織特異的にCfB遺伝子を過剰発現させた (CfBTg)マウスを作製し肥満およびインスリン抵抗性に及ぼす影響について同腹子野生型マウスと比較検討した。CfBTgマウスは野生型マウスに比べ、有意な体重の増大、インスリン抵抗性の増悪がみられた。また、CfBTgマウスでは皮下脂肪および内臓脂肪組織重量、脂肪滴のサイズが野生型マウスに比べ有意に増大し、さらに皮下脂肪組織では脂肪細胞分化、脂肪合成・蓄積に関連する遺伝子の発現が有意に亢進した。以上の結果から、CfBが脂肪細胞の分化・成熟、脂肪蓄積を亢進し肥満およびインスリン抵抗性の増悪を促進することが示され、CfBの肥満およびインスリン抵抗性に対する治療標的としての可能性が示唆された。CfBは歯周炎などの慢性炎症性疾患でも血中濃度が増加することから、炎症によって脂肪組織が軽度に成熟した個体において更なる脂肪蓄積を招く可能性が示唆された。