

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)		
論文調査委員	主 査	九州大学	教授 重村 憲徳
	副 査	九州大学	教授 山下 喜久
	副 査	九州大学	准教授 山座 孝義

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

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、脂肪細胞とマクロファージとの共培養系を低濃度 lipopolysaccharide (LPS) で刺激すると、脂肪細胞における補体因子 B (CfB) の遺伝子発現が亢進することを見出していた。そこで本研究では、この CfB の脂肪細胞の分化・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。

RAW264.7 マクロファージと 3T3-L1 脂肪細胞との共培養系を低濃度 LPS で刺激し、補体関連因子の遺伝子発現を real-time PCR 法で調べた結果、CfB の発現が有意に亢進することが確認された。一方、C3、CfD、CfH の発現はほとんど変化がみられなかった。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ーとの相関を解析した結果、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。3T3-L1 前駆脂肪細胞に CfB 遺伝子を導入し蛋白発現を亢進させた結果、コントロールに比べて脂肪細胞の分化・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 倍程度の上昇をみとめた。さらに、脂肪組織特異的に CfB を過剰発現するトランスジェニックマウス (CfBTg) 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。この結果、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 マウスの皮下脂肪および内臓脂肪組織の重量、脂肪滴のサイズは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することが明らかとなった。

以上の結果から、CfB は脂肪細胞の分化・成熟、脂肪蓄積を亢進し、肥満およびインスリン抵抗性を増悪することが示され、CfB がその治療標的となる可能性が示唆された。また、血中 CfB 濃度は歯周炎などの慢性炎症性疾患でも増加することから、炎症によって更なる脂肪蓄積を招く可能性が示唆された。これらの知見には新規性があり、博士 (歯学) の学位授与に値する。