

Mice Heterozygous for the Xanthine Oxidoreductase Gene Facilitate Lipid Accumulation in Adipocytes

村上, 昇

<https://hdl.handle.net/2324/1441105>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏 名：村上 昇

論文題名：Mice Heterozygous for the Xanthine Oxidoreductase Gene Facilitate Lipid Accumulation in Adipocytes

(Xanthine oxidoreductase 遺伝子ヘテロ接合体マウスは脂肪細胞での脂質蓄積が亢進する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

Xanthine oxidoreductase (XOR) はプリン体の最終代謝産物である尿酸の産生に関与する。また、培養脂肪細胞の実験からは、PPAR γ の内因性リガンド活性を制御することにより脂肪細胞分化の制御に関与することが示されたが、脂肪組織での役割は明らかでない。今回我々は、XOR遺伝子改変マウスを用いて、XORの生体内での脂肪合成における役割の検討およびXORヘテロマウスの加齢ならびに高脂肪食負荷による表現型の変化を解析した。XORの生理学的な役割を検討するために、2ヶ月齢、4ヶ月齢および18ヶ月齢のXOR遺伝子ヘテロ接合体マウスおよび野生型同腹仔を使用した。脂肪細胞分化に関しては、2ヶ月齢マウスの精巣上体周囲脂肪組織から血管間質分画を抽出して検討を行った。XORヘテロマウスはワイルドタイプと比較し、2ヶ月齢では耐糖能、血圧、血清脂質などに差は認めなかったが、脂肪細胞分化に関連するC/EBP β 、PPAR γ 、FABP4の発現は亢進していた。4ヶ月齢では体重差は認めなかったが、XORヘテロマウスにおいて耐糖能検査で有意な高血糖、血圧上昇を示し、精巣上体周囲白色脂肪組織の重量も増加していた。組織学的には脂肪細胞の大型化およびF4/80で染色されるマクロファージ浸潤の増加を認めた。また、18ヶ月齢ではXORヘテロマウスで有意な体重増加を認め、空腹時血糖および血圧も高値であった。更に、精巣上体周囲脂肪組織でのMCP-1、TNF α の発現亢進およびアディポネクチンの発現低下、酸化ストレスの亢進を認めた。これらの変化は、実質的には肥満に伴う精巣上体周囲脂肪組織での炎症を反映していると考えられた。2ヶ月齢マウスの白色脂肪組織より分離した血管間質分画に脂肪細胞への分化誘導を行うと、XORヘテロマウス由来の血管間質分画では、脂質蓄積の亢進および脂肪細胞分化の主要調節因子であるPPAR γ 、脂肪合成マーカーであるFABP4およびC/EBP α の有意な発現亢進を認め、分化誘導中の過酸化水素ならびにスーパーオキシド産生の増加を認めた。これらの結果は、XORヘテロマウス由来の血管間質分画細胞では、脂肪細胞分化が亢進していることを示している。加えて、XORヘテロマウス由来の血管間質分画細胞では、分化誘導刺激によりC/EBP β の発現に変化はなかったが、発現はワイルドタイプより恒常的に高かった。今回の研究では、マウスXOR遺伝子の発現抑制は、脂肪蓄積の促進、活性酸素の増加、マクロファージの浸潤およびインスリン抵抗性を介して、加齢に伴い肥満を引き起こした。XOR遺伝子は、C/EBP β の発現を介して脂質代謝を制御している可能性が考えられた。