

オステオカルシンによる脂肪細胞の機能的活性化

大谷, 崇仁

<http://hdl.handle.net/2324/1500607>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（歯学）, 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（3）



区分	甲	乙
----	---	---

論文題名 オステオカルシンによる脂肪細胞の機能的活性化

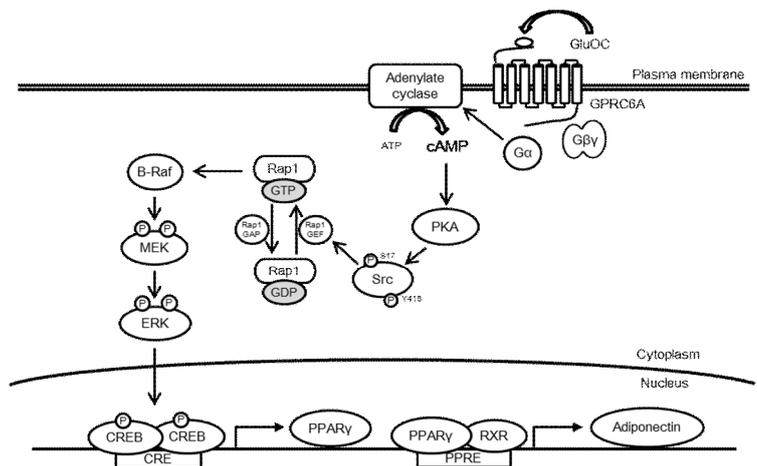
氏名 大谷 崇仁

論文内容の要旨

骨は単なる身体を支える支持器官ではなく、全身の代謝を調節する内分泌器官として知られるようになった。骨が膵β細胞からのインスリンの分泌を直接的に、または小腸からのインクレチンの分泌を介して間接的に促進させるこのメカニズムを骨-腸代謝連関と呼んでいる。この骨の内分泌機構を担うのが骨芽細胞から分泌される主要な非コラーゲン性骨基質タンパク質であるオステオカルシンであり、その中でも特に低カルボキシル化オステオカルシン (GluOC) が代謝の活性化に重要な役割を果たしている。GluOCは骨から血中に分泌され、全身の糖、エネルギー代謝を活性化していることが報告されているが、GluOCの個々の臓器に対する効果や作用機序については十分に解明されていないのが現状である。

本研究では脂肪組織による内分泌代謝機能の調節に対する GluOC の効果について検討をおこなった。その主な内容は分化した 3T3-L1 脂肪細胞を使用して、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (PPAR γ) およびアディポネクチンの発現亢進に至る脂肪細胞における GluOC シグナル伝達経路の解明と GluOC を長期間経口投与したマウスの性腺白色脂肪組織 (gWAT) の解析である。

GluOC の受容体の 1 つとして報告されている G タンパク質共役型受容体である GPRC6A の発現を 3T3-L1 脂肪細胞において確認し、その活性化は細胞内サイクリック AMP (cAMP) 濃度の上昇およびそれに続くプロテインキナーゼ A (PKA) の活性化を促した。また、それに続く cAMP 応答配列結合タンパク質 (CREB) のリン酸化はそれを標的分子とする PKA による直接的なものではなく、細胞外シグナル制御キナーゼ (ERK) を介した間接的なものであり、cAMP/PKA 経路と MEK/ERK 経路のクロストークが示唆された。つまり、cAMP により活性化した PKA はチロシンキナーゼである Src をリン酸化により活性化し、活性化した Src を介して低分子量 G タンパク質の 1 つである Rap1 が不活性な GDP 結合型から活性の高い GTP 結合型へと変換され、その下流に位置する ERK 経路を介して CREB をリン酸化し、最終的に PPAR γ の発現亢進により、その標的遺伝子であるアディポネクチンの発現が促されることが示された。



In vivo 実験では GluOC を継続的に経口投与したマウスの gWAT において PPAR γ およびアディポネクチンの発現量が多く、組織学的には代謝に有利な小型の脂肪細胞の割合が高いことが確認された。

以上の結果から本研究では 3T3-L1 脂肪細胞および gWAT を使用して脂肪細胞における GluOC の機能とそのシグナル伝達経路が解明された。

