

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）



| | | | | |
|--------|------------------------|------|----|-------|
| 氏 名 | 大谷 崇仁 | | | |
| 論 文 名 | オステオカルシンによる脂肪細胞の機能的活性化 | | | |
| 論文調査委員 | 主 査 | 九州大学 | 教授 | 西村 英紀 |
| | 副 査 | 九州大学 | 教授 | 横山 武志 |
| | 副 査 | 九州大学 | 教授 | 山下 喜久 |

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

骨は体の支持器官であるとともに、インスリンの分泌を促す内分泌器官であることが知られるようになった。骨芽細胞が分泌する低カルボキシル化オステオカルシン (GluOC) がその責任分子と考えられる。本研究では分化した 3T3-L1 脂肪細胞を用いて、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR γ) およびアディポネクチンの発現に至る脂肪細胞の活性化に関わる GluOC シグナル伝達経路の解明を目指すとともに GluOC を長期間にわたって経口投与したマウスの性腺白色脂肪組織(gWAT)の解析を行った。GluOC はその受容体である GPRC6A を介して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、CREB (cAMP 応答配列結合蛋白質) のリン酸化も惹起されたが、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ることが示唆された。そこで PKA から ERK に至る経路として Src および Rap1 の活性化を考え、実験を行った。PKA はチロシンキナーゼある Src をリン酸化し、活性化した Src が低分子量 G タンパク質の 1 つである Rap1 を GTP 結合型 (活性型) に変換し、次いで ERK を介して CREB を活性化させ、最終的に PPAR およびアディポネクチンの発現を促すシグナリング経路を解明した。マウス個体を用いた実験では GluOC を継続的に経口投与したマウスの gWAT において、小型脂肪細胞の割合が多く、PPAR およびアディポネクチンの発現が高いことが認められた。このように、本研究では 3T3-L1 脂肪細胞および gWAT を用いて脂肪細胞の活性化を促す GluOC の機能を明らかにするとともに、そのシグナリング経路を解明した点に新規性がある。よって本論文は博士 (歯学) の学位授与に値する。