

(様式6-B) B. 学位論文 (Thesis) で発表論文のある場合

増 渕 洋 祐 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 脂肪細胞における甘味受容体の機能
学位論文 (Thesis)

学位論文に含まれる発表論文

1. A Novel Regulatory Function of Sweet Taste-Sensing Receptor in Adipogenic Differentiation of 3T3-L1 Cells.

(3T3-L1細胞の脂肪分化における甘味感知受容体の新規制御機能)

PLoS One. 2013;8:e54500.

Yosuke Masubuchi, Yuko Nakagawa, Jinhui Ma, Tsutomu Sasaki, Tadahiro Kitamura, Yoritsuna Yamamoto, Hitoshi Kurose, Itaru Kojima, Hiroshi Shibata

論文の要旨及び判定理由

舌の味蕾の味細胞に発現している甘味受容体は、G蛋白共役型受容体 (GPCR) であるT1R2とT1R3のヘテロダイマーでガストデューシンと共役し、甘味シグナルを伝達する。近年、甘味受容体が舌の味蕾だけでなく腸管内分泌細胞や視床下部グルコース応答性ニューロン、膵β細胞等にも発現していることが明らかになった。膵β細胞では、甘味受容体刺激はCa²⁺およびcAMP濃度の上昇をきたし、インスリン分泌を増加させる。

甘味受容体がエネルギー代謝に広範に関与している可能性があることから、本研究は、マウス脂肪前駆細胞3T3-L1細胞を用いて甘味受容体の発現と機能を明らかにすることを目的とした。

まず甘味受容体の発現を検討した。3T3-L1細胞にはT1R2とT1R3が発現し、分化刺激によりT1R3が劇的に増加した。甘味受容体アゴニスト存在下で分化刺激をすると、脂肪細胞特異的蛋白PPAR γ およびC/EBP α の発現の抑制がみられた。また、甘味受容体アゴニスト刺激により中性脂肪蓄積は有意に抑制され、6週齢雄マウス精巣上体から得た間葉系細胞の初代培養系でも同様の分化抑制効果がみられた。次に、甘味受容体と共役しているG蛋白を検討したところ、3T3-L1細胞にはガストデューシンは発現しておらず、G α sのドミナントネガティブ変異体 (G α s-G226A) によりPPAR γ およびC/EBP α の発現抑制効果が阻害されたことから、3T3-L1細胞の甘味受容体はG α sと共役していると考えられた。また、G α sを活性化させるコレラ毒素には同様の抑制効果があるが、一方アデニレートサイクラーゼを直接活性化しcAMP濃度を上昇させるフォルスコリンには抑制効果がみられなかった。さらにG α sをノックダウンするとPPAR γ およびC/EBP α の発現が増強された。これらのことから、脂肪細胞において甘味受容体はG α sと共役し、G α sの活性化が脂肪分化に対し抑制的に機能していることが明らかになった。

近年、G α sが微小管脱重合を引き起こすこと、微小管脱重合によりRhoが活性化することなどが報告されている。そこで、G α s下流のシグナルについて検討したところ、甘味受容体アゴニスト刺激により微小管脱重合が引き起こされ、これはG α s-G226Aにより阻害され、G α sの構成性活性化型変異体により再現された。また、3T3-L1細胞にはRho-GEF (GEF-H1) が発現し、Rhoが甘味受容体アゴニスト刺激および微小管の脱重合剤であるノコダゾールにより活性化した。また、甘味受容体刺激によりROCKの活性化がみられた。一方、甘味受容体刺激によりPPAR γ およびC/EBP α の発現抑制は、Rhoのドミナントネガティブ変異体 (Rho-T19N) により阻害され、ROCKの阻害剤Y-27632により阻害された。また、スクラロース刺激によりAktおよびFoxO1が

リン酸化抑制された。この効果は、Rho-T19Nの強発現およびY-27632添加により阻害された。

本研究において、3T3-L1細胞ではT1R3ホモダイマーが甘味受容体として機能しており、甘味受容体刺激により脂肪細胞分化が抑制されることが明らかになった。甘味受容体刺激は、Gαsを介して微小管脱重合-Rho/ROCK系の活性化-AktおよびFoxO1のリン酸化抑制-PPARγおよびC/EBPαの発現抑制により脂肪細胞分化抑制を引き起こすことが明らかになった。これらの結果は、糖代謝調節における甘味受容体の新たな機能を明らかにしたもので、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成27年2月18日）

審査委員

主査	群馬大学教授（生体調節研究所） 代謝シグナル解析分野担任	北村 忠弘	印
副査	群馬大学教授（生体調節研究所） 遺伝生化学分野担任	泉 哲郎	印
副査	群馬大学教授（生体調節研究所） シグナル伝達分野担任	岡島 史和	印

（様式6, 2頁目）

最終試験の結果の要旨

甘味受容体アゴニストによる脂肪細胞分化抑制メカニズムについて、および甘味受容体の機能とシグナル伝達機構について試問し満足すべき解答を得た。

（平成27年2月18日）

試験委員

群馬大学教授（生体調節研究所）
細胞調節分野担任

小 島 至 印

群馬大学教授（生体調節研究所）
シグナル伝達分野担任

岡 島 史 和 印

試験科目

主専攻分野 細胞調節 A

副専攻分野 シグナル伝達 A