

Title	リシルオキシダーゼによる生体内空間剛性調節が脂肪ベージュ化に与える影響の検討
Sub Title	Lysyl oxidase-induced extracellular matrix rigidity change affects beige adipogenesis.
Author	清水, 良子(Shimizu-Hirota, Ryoko)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>我々は、リシルオキシダーゼ(LOX)阻害剤BAPNをマウスに投与すると高脂肪食負荷下でインスリン抵抗性が改善し、鼠径部白色脂肪組織のUCP-1やPRDM16をはじめとする代表的な褐色脂肪遺伝子群の発現上昇を伴う脂肪ベージュ化が亢進しており、寒冷刺激下での体温低下から保護される傾向を見出した。</p> <p>さらに我々は細胞実験から、マウスから単離したadipose-derived stromal cell (ASC) の褐色脂肪細胞分化がLOX発現により2次元培養では変化がないもののコラーゲンゲル埋め込み法およびスフェロイド形成法による3次元培養では抑制されアクトミオシン系活性化により救済される傾向を見出した。またLOXは低酸素誘導因子HIFの下流シグナルでもあることから我々はHIF-PH阻害薬投与による低酸素を模したpseudohypoxiaの条件下でも検討を行ったところ、ASCの3次元培養による褐色脂肪細胞分化は抑制傾向が見られ、この傾向はLOX阻害剤により救済された。現在我々は脂肪組織特異的LOX欠損マウスを樹立し、このマウスの繁殖と高脂肪食モデルを作成解析しているところである。</p> <p>We found that the administration of lysyl oxidase inhibitor BAPN to mouse high fat diet model improved insulin resistance, up-regulated the expression levels of brown adipocytes, such as UCP-1 and PRDM16, and rescued the body temperature change under cold challenge.</p> <p>We further analyzed the effect of LOX expression on beige adipogenesis using adipose-derived stromal cells (ASC). LOX expression did not affect beige adipogenesis under 2D culture condition using plastic culture dish, but LOX inhibited beige adipogenesis under 3D culture condition using either collagen gel embedding technique or spheroid formation technique, and this trend was rescued by the activation of actomyosin signals. Since LOX is the downstream signal of hypoxia induced factor (HIF), we created pseudohypoxic condition by administration of HIF-PH inhibitor, and the beige adipogenesis from ASC under 3D culture condition was inhibited by HIF-PH inhibitor, which was rescued by LOX inhibitor.</p> <p>Currently, we have established adipose tissue specific LOX knockout mice, and the analysis of their phenotype under high-fat diet is ongoing.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200006

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部中央診療施設等	職名	助教(有期・医学部)	補助額	300 (A) 千円
	氏名	清水 良子	氏名(英語)	Ryoko Shimizu-Hirota		
研究課題(日本語)						
リシルオキシダーゼによる生体内空間剛性調節が脂肪ベージュ化に与える影響の検討						
研究課題(英訳)						
Lysyl oxidase-induced extracellular matrix rigidity change affects beige adipogenesis.						
1. 研究成果実績の概要						
<p>我々は、リシルオキシダーゼ(LOX)阻害剤 BAPN をマウスに投与すると高脂肪食負荷下でインスリン抵抗性が改善し、鼠径部白色脂肪組織の UCP-1 や PRDM16 をはじめとする代表的な褐色脂肪遺伝子群の発現上昇を伴う脂肪ベージュ化が亢進しており、寒冷刺激下での体温低下から保護される傾向を見出した。</p> <p>さらに我々は細胞実験から、マウスから単離した adipose-derived stromal cell (ASC) の褐色脂肪細胞分化が LOX 発現により2次元培養では変化がないもののコラーゲン埋め込み法およびスフェロイド形成法による3次元培養では抑制されアクチオシン系活性化により救済される傾向を見出した。また LOX は低酸素誘導因子 HIF の下流シグナルでもあることから我々は HIF-PH 阻害薬投与による低酸素を模した pseudohypoxia の条件下でも検討を行ったところ、ASC の3次元培養による褐色脂肪細胞分化は抑制傾向が見られ、この傾向は LOX 阻害剤により救済された。</p> <p>現在我々は脂肪組織特異的 LOX 欠損マウスを樹立し、このマウスの繁殖と高脂肪食モデルを作成解析しているところである。</p>						
2. 研究成果実績の概要(英訳)						
<p>We found that the administration of lysyl oxidase inhibitor BAPN to mouse high fat diet model improved insulin resistance, up-regulated the expression levels of brown adipocytes, such as UCP-1 and PRDM16, and rescued the body temperature change under cold challenge.</p> <p>We further analyzed the effect of LOX expression on beige adipogenesis using adipose-derived stromal cells (ASC). LOX expression did not affect beige adipogenesis under 2D culture condition using plastic culture dish, but LOX inhibited beige adipogenesis under 3D culture condition using either collagen gel embedding technique or spheroid formation technique, and this trend was rescued by the activation of actomyosin signals. Since LOX is the downstream signal of hypoxia induced factor (HIF), we created pseudohypoxic condition by administration of HIF-PH inhibitor, and the beige adipogenesis from ASC under 3D culture condition was inhibited by HIF-PH inhibitor, which was rescued by LOX inhibitor.</p> <p>Currently, we have established adipose tissue specific LOX knockout mice, and the analysis of their phenotype under high-fat diet is ongoing.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Akaeda S, Hirota Y, Fukui Y, Aikawa S, Shimizu-Hirota R, Kaku T, Gebriel M, Hirata T, Hiraoka T, Matsuo M, Haraguchi H, Saito-Kanatani M, Takeda N, Fujii T, Osuga Y.	Retinoblastoma protein promotes uterine epithelial cell cycle arrest and necroptosis for embryo invasion.	EMBO Rep.	2021 Feb 3;22(2):e50927.			