

肥満・糖尿病の克服に向けた褐色脂肪細胞の役割解明

岩手医科大学 内科学講座 糖尿病・代謝内科分野
特任講師 長谷川 豊

(共同研究者)

岩手医科大学 糖尿病・代謝内科 教授 石垣 泰
岩手医科大学 糖尿病・代謝内科 講師 武部 典子

はじめに

全世界的に肥満者の人口は年々増加している。肥満は、メタボリック症候群と呼ばれる内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性を背景に動脈硬化を進展させ、様々な疾患を引き起こす。医療経済的にも大きな社会問題となっている。しかしながら、肥満や糖尿病といった生活習慣病を根治もしくは寛解させる画期的な治療法はなく、早急な治療法の開発が求められている。

近年、代謝活性のある褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞が、ヒト成人にも存在し、全身のエネルギー代謝を制御していることがわかってきた⁽¹⁻²⁾。大きく分けて、白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の2種類の脂肪細胞が存在する。共に細胞内に多量の中性脂肪を含有している点では同じであるが、その存在部位や構造形態、代謝・生理学的機能は大きく異なっている。この褐色脂肪細胞/ベージュ脂肪細胞の分化や熱産生機能を活性化することによって、エネルギー代謝の亢進や肥満の抑制、全身の糖・脂質代謝の改善効果などが認められる。褐色脂肪細胞の分化・成熟や活性化させる分子機序を解明し、肥満の抑制やメタボリック症候群の治療に繋げることを目的として研究に着手した。

結 果

1. 褐色脂肪細胞の発生・分化を制御している転写因子PRDM16の役割解明

褐色脂肪細胞の発生・分化の制御において、とりわけ重要な転写因子としてPRDM16 (PRD1-BF-1-RIZ1 homologous domain containing protein 16) がある。PRDM16は、C/EBP β やPPAR γ と転写複合体を形成し、褐色脂肪細胞(古典的褐色細胞およびベージュ脂肪細胞)へと誘導する発生運命を決定する役割を担っている。そのためPRDM16もしくはC/EBP β をノックダウンした褐色脂肪細胞は、骨格筋細胞特異的マーカーの発現が上昇し、骨格筋に類似した表現型を示すようになる。また、PPAR γ アゴニスト(チアゾリジン系薬剤など)を皮下脂肪由来の脂肪前駆細胞に投与すると、ベージュ脂肪細胞に分化誘導することができる。その際、PRDM16蛋白質が安定化され、ベージュ脂肪細胞に特異的な遺伝的プログラムが誘

導され、分化する⁽³⁾。Prdm16をノックダウンもしくはノックアウトすると、ベージュ脂肪細胞の分化誘導は顕著に阻害されることから、褐色脂肪細胞における発生・分化においてPRDM16の重要性が示唆される。さらに、PRDM16は、他にも様々な転写制御因子群と結合し、褐色脂肪細胞/ベージュ脂肪細胞に特異的な遺伝子プログラムを調節する、転写共役因子として作用する⁽⁴⁾。また、PRDM16複合体がメチル基転移活性を有し、その活性がリジンメチルトランスフェラーゼEHMT1によって制御されていること、EHMT1が骨格筋もしくは脂肪細胞への運命発生・分化に導く遺伝子プログラムを制御していることが明らかとなっている⁽⁵⁾。褐色脂肪の役割や機能を理解する上で、PRDM16やEHMT1が関わる褐色脂肪細胞の発生・分化のより詳細な制御機構を明らかにすることが重要であると考えられる。

そこで、質量分析法を用いてPRDM16タンパク質と転写複合体を形成する新規の転写因子の検索を行い、さらに新たな転写因子を同定した。熱産生にかかわる脱共役蛋白UCP1とは非依存的に作用し、細胞外基質Extra cellular matrixを規定していること、褐色/ベージュ脂肪細胞の機能に影響を及ぼすことで、全身の糖・脂質代謝を規定していることをが解明でき、現在論文投稿中である。

2. 寒冷刺激により誘導される新規タンパク酵素と膜タンパク受容体の同定

ベージュ脂肪細胞は、白色脂肪内に散在的に存在する。寒冷刺激やPPAR γ アゴニストなどの薬剤刺激、運動などにより誘導されるが、刺激がなくなると消失していく。このベージュ脂肪細胞の機能維持・消失に、オートファジーが関与することが判明した⁽⁶⁾。

特に、ベージュ脂肪細胞は寒冷刺激により誘導される。寒冷刺激を行ったマウス皮下脂肪(鼠径部)組織において、誘導される膜分画を抽出し、遺伝子発現解析と質量分析解析を行った。その結果、寒冷刺激により誘導されるタンパク酵素と膜タンパク受容体を新規に同定することができた(図1)。また、このタンパク酵素は、褐色脂肪組織や皮下脂肪組織にお

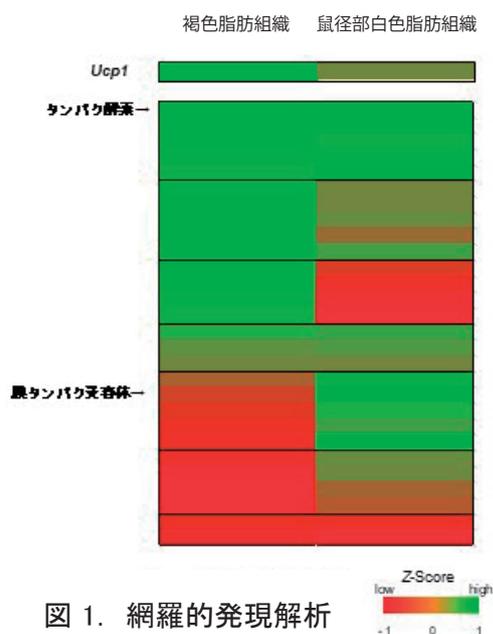


図1. 網羅的発現解析

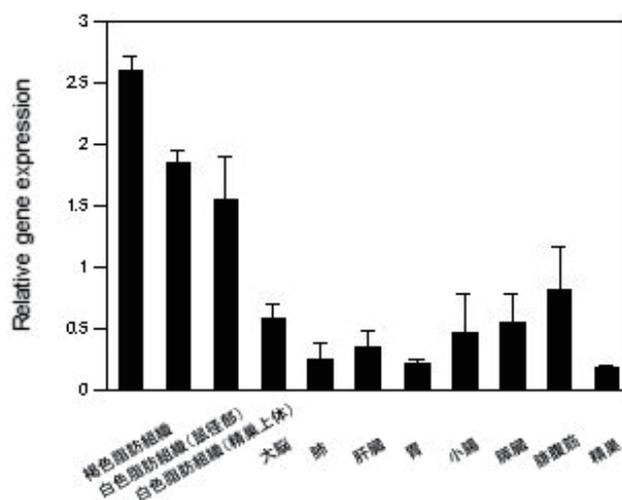


図2. 組織別遺伝子発現

いて特異的に発現が高いことが確認できた（図2）。今後は、これら分子の機能と生体に及ぼす役割をin vivoとin vitroの両面から解析を行っていく予定である。

考 察

褐色/ベージュ脂肪細胞は、激増している肥満もしくはメタボリック症候群の治療のターゲットの1つとして期待される。特に、褐色脂肪細胞機能の亢進は、糖・脂質代謝や脂肪肝の改善に寄与している。褐色脂肪細胞・ベージュ脂肪細胞のより詳細な制御機構を解明し、肥満症ひいてはメタボリック症候群の治療につなげることを目的に研究を継続していく。

要 約

代謝活性のある褐色/ベージュ脂肪細胞は、ヒト成人にも存在し、全身の糖・脂質代謝や肥満を規定していることがわかってきている。転写因子PRDM16は、褐色/ベージュ脂肪細胞の発生・分化に重要な役割を果たしている。転写因子PRDM16と複合体を形成する新規転写因子を同定し、その機能と役割の解明を行った（論文投稿中）。さらに、寒冷刺激によりベージュ脂肪細胞の発生・分化に重要な役割を果たしている新規タンパク酵素と膜タンパク受容体を同定できた。これら分子の機能と生体に及ぼす役割をin vivoとin vitroの両面から解析を行っていく予定である。

文 献

1. 長谷川 豊、梶村 慎吾、 褐色脂肪細胞・ベージュ脂肪細胞のフロンティア、Diabetes Frontier: Vol.27 No.3, 288-295 2016
2. 長谷川 豊、梶村 慎吾、脂肪の褐色化による糖尿病治療、糖尿病Vol. 59 (2016) No. 11 p. 744-747
3. Ohno, H., Shinoda, K., Spiegelman, B.M., and Kajimura, S. PPARgamma agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. Cell Metab 15:395-404. Ohno H, Shinoda K, Ohyama K, Sharp LZ, Kajimura S. EHMT1 controls brown adipose cell fate and thermogenesis through the PRDM16 complex. Nature 2013;504 (7478) :163-7
4. Shinoda K, Ohyama K, Hasegawa Y, Chang HY, Ogura M, Sato A, Hong H, Hosono T, Sharp LZ, Scheel DW, Graham M, Ishihama Y, Kajimura S. Phosphoproteomics Identifies CK2 as a Negative Regulator of Beige Adipocyte Thermogenesis and Energy Expenditure. Cell Metabolism 2015;22:997-1008
5. Shinoda K, Luijten I, Hasegawa Y, Ilkayeva O, Sonne S, Kim M, Nedergaard J, Newgard C, Kajimura S: Genetic and functional characterization of clonally derived adult human brown adipocytes. Nature Medicine 2015;21:389-94

6. Altshuler S, Shinoda K, Hasegawa Y, Ikeda K, Hong H, Kang Q, Yang Y, Perera RM, Debnath J, Kajimura S. Beige Adipocyte Maintenance Is Regulated by Autophagy-Induced Mitochondrial Clearance. *Cell Metabolism*. 2016 Aug 24 : S1550-4131 (16) 30378-3.

謝辞

最後に、本研究に助成していただいた公益財団法人大和証券ヘルス財団に、心より感謝申し上げます。