

グレリンによる内皮細胞を介した脂肪細胞の機能調節機構の解明

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科

特任助教 浦井 秀徳

(共同研究者)

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科

教授 伊藤 裕

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科

専任講師 神田 武志

はじめに

肥満症を基盤として耐糖能異常、高中性脂肪血症、低HDL血症、高血圧が集積し動脈硬化の高リスク群を形成することから、肥満症ならびに脂肪蓄積の病態解明は心血管イベントを阻止する上で極めて重要である。肥満症では耐糖能異常・脂質代謝異常を介して血管内皮障害が引き起こされ、血管拡張不全や接着分子発現亢進により動脈硬化の発症に寄与すると従来は考えられてきた。しかし、申請者らは脂肪細胞分化のマスターレギュレーターであるPPAR γ を血管内皮細胞特異的に欠損させるとCD36、aP2等の脂質吸収遺伝子発現低下を介して遊離脂肪酸(FFA)の取り込みやリポ蛋白リパーゼ(LPL)の作用が減弱し、乳び血清・著明な高中性脂肪血症をきたすことを報告した。更に血管内皮細胞はFFA取り込みのゲートキーパーとして働き、その障害は高血圧の発症のみならず、脂質異常症を惹起し、脂肪サイズ・脂肪重量を調節することを明らかにし、血管はこれまで栄養物等を受動的に隣接臓器に送達すると考えられてきたが、血管内皮細胞が能動的に遊離脂肪酸の取り込みを行うことを報告した(Kanda et al. J Clin Invest. 2009)。しかし、体内のエネルギー代謝状態によって血管内皮機能がどのように変化して脂肪細胞機能、脂肪重量を調節するのかいまだ不明である。

空腹時に胃から分泌されるグレリンは摂食亢進ホルモンとして日本人研究者、児島、寒川らにより胃から同定された⁽¹⁾。グレリンは摂食増加のみならず、エネルギー消費低下により体重増加、脂肪蓄積作用をもたらす。グレリンは空腹等の負のエネルギーバランス時に分泌され、中枢に作用し摂食亢進と体重増加・脂肪蓄積作用を有する。グレリンの受容体であるGrowth Hormone Secretagogue receptor (GHSR)は血管内皮細胞に発現していることが報告されているが、末梢組織特に血管内皮細胞でのグレリンシグナルの意義は明らかではなかった。グレリン受容体(GHSR)欠損マウスでは高脂肪食負荷にて体重が有意に低下する⁽²⁾。そこでGHSR欠損マウス、対照マウス、GHSR-ECマウス(GHSR欠損マウスで内皮細胞にのみGHSRの発現を回復させたマウス)の各3群のマウスで高脂肪食負荷を行い内皮GHSRの脂質蓄積作用、エネルギー代謝における役割を検証した。

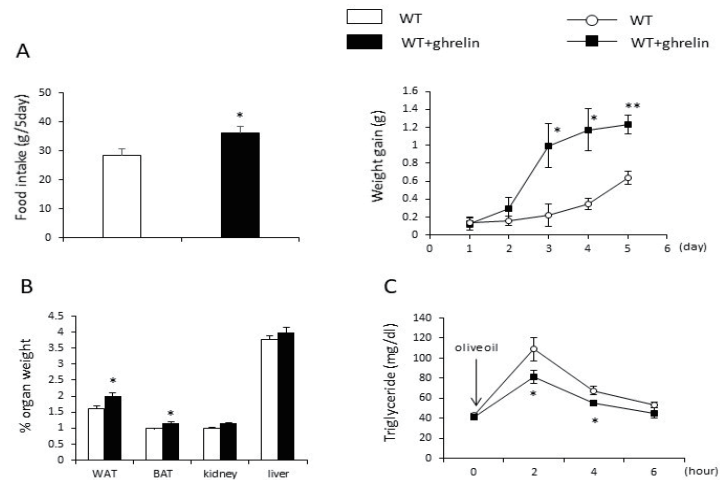


図 1

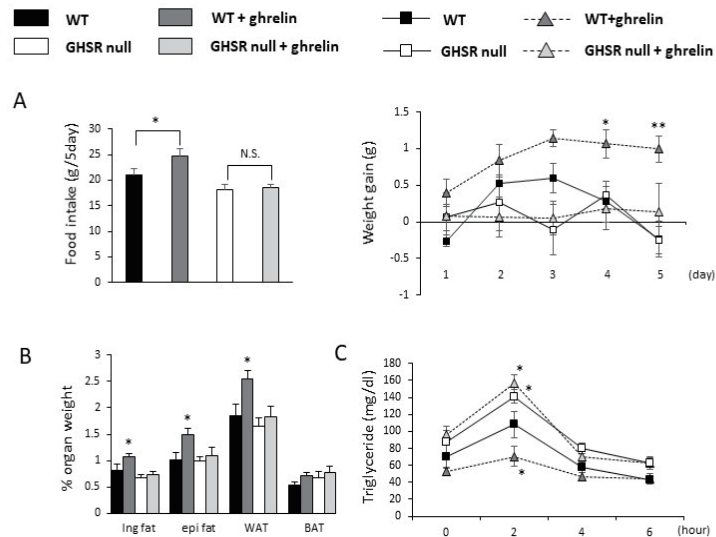


図 2

結 果

グレリンをマウスに投与すると野生型マウスでは摂餌量が増加し、体重が増加し、増加した体重は脂肪重量の増加によるものであった (図 1 A、B)。脂質経口投与後の血中トリグリセリド (TG) はグレリン投与で低下した (図 1 C)。一方、GHSR 欠損マウスにグレリン投与をおこなったが、グレリンの摂餌量、体重増加、脂肪重量増加作用は GHSR 欠損マウスでは認められなかった (図 2A、B)。一方、GHSR 欠損マウスにおける TG 値は対照マウスと比較して有意に高く、TG クリアランスは低下していた (図 2 C)。Cre-loxP システムを用いて、GHSR 欠損マウスの内皮細胞に選択的に GHSR を発現する GHSR 欠損 EC マウスを作製し、GHSR 欠損マウスおよび対照マウスと比較した。GHSR 欠損 EC マウスでは脂質経口投与後

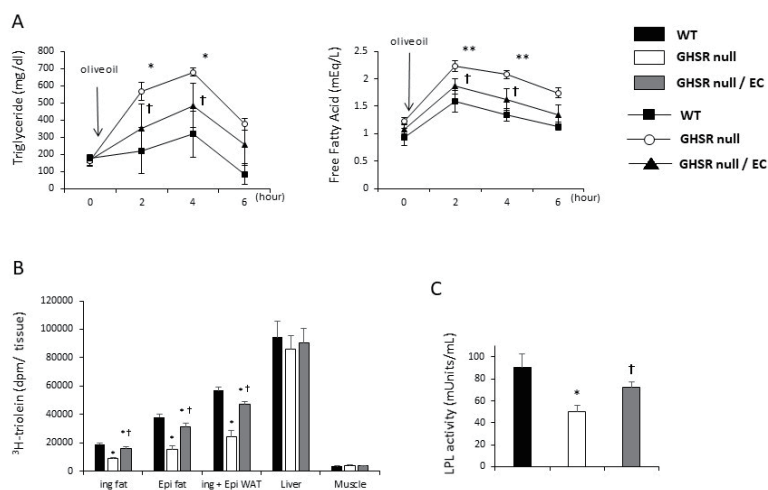


図3

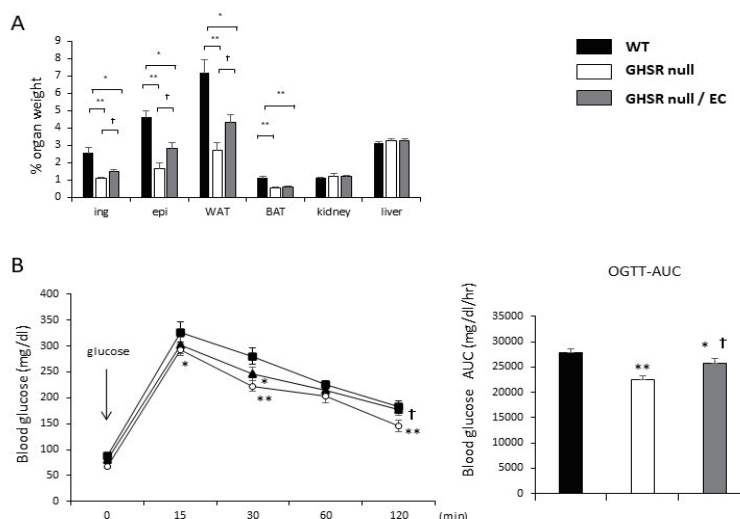


図4

の血中TG、遊離脂肪酸 (FFA) の濃度がGHSR欠損マウスに比し増加し、白色脂肪組織における脂質取り込みを回復させ血清LPL活性を上昇させた (図3)。

これら3群のマウスに高脂肪食負荷を行ったところ、白色脂肪組織重量を増加させた (図4 A)。白色脂肪重量の増加と一致してGHSR欠損ECマウスでは糖代謝がGHSR欠損マウスと比較して悪化していた (図4 B)。培養内皮細胞では、グレリン刺激によりCd36、Ap2、およびGpihbp1などの脂質取り込み遺伝子の発現の増加とFFAの取り込みの増加が認められた (図5A、B)。これらの効果はGHSR欠損マウス由来の内皮細胞では観察されなかった (図5A、B)。siRNAによりPPAR γ を欠損させるとグレリンの脂質吸収作用が認められず、グレリン/GHSRシグナルが内皮PPAR γ を介してFFAの取り込みを促進させることを明らか

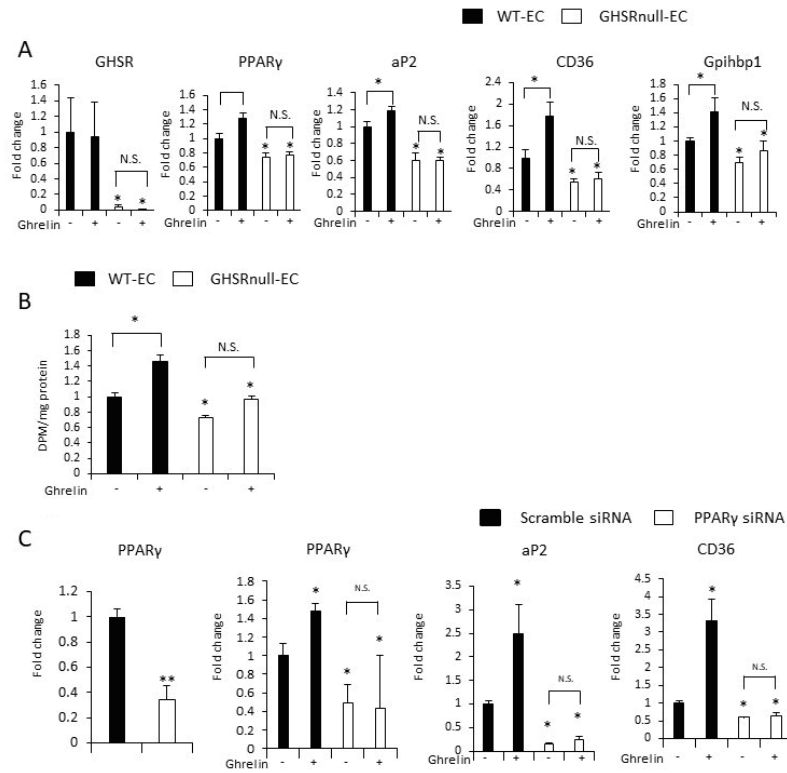
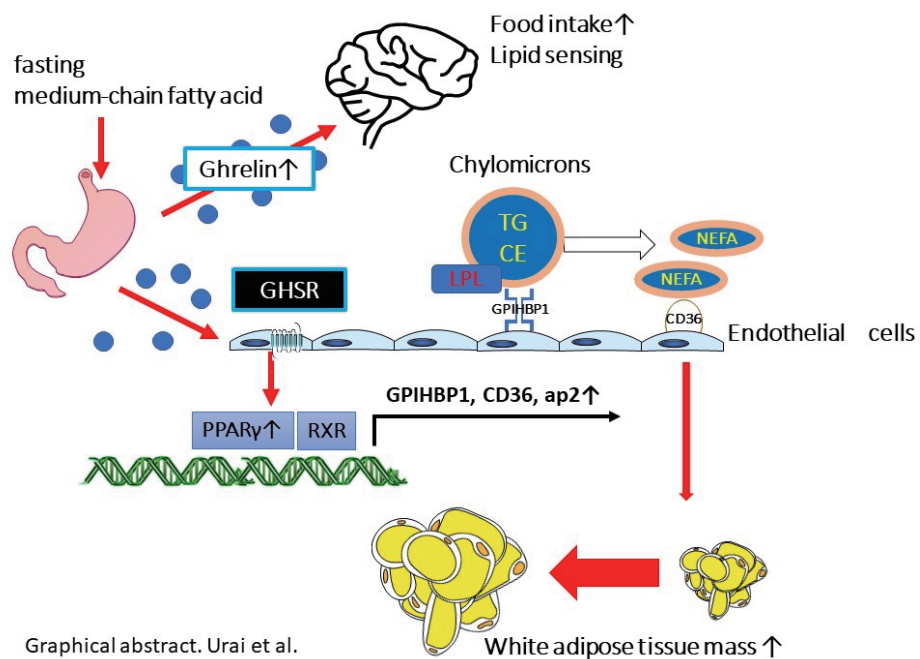


図5

にした（図5C）。以上の結果から内皮GHSRがグレリンに反応して白色脂肪細胞への脂質の取り込みを増加させ白色脂肪重量および脂質代謝を調節することを明らかとした（下図）。



考 察

血管生物学では血管内皮障害とは一般に一酸化窒素 (NO) を介した拡張不全と定義されてきたが、本研究により内分泌ホルモンが体内のエネルギー代謝状態を中枢のみならず末梢血管内皮細胞に情報伝達し、脂質の取り込みを介して白色脂肪重量を規定するという内皮細胞の新たな機能を明らかとした。グレリンは既にヒトにおいて臨床応用が進められているが、内皮細胞における機能解析を進めることで肥満症の新規治療ターゲットを見出すことが期待される。

要 約

グレリンは中枢神経に作用するのみならず、血管内皮のグレリン受容体 Growth Hormone Secretagogue receptor (GHSR) を介して白色脂肪組織への脂質の取り込みを増加させ脂肪蓄積作用を有し、その結果肥満、耐糖能障害が生じると考えられた。

文 献

1. Kojima, M. *et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402, 656-660, doi:10.1038/45230 (1999) .
2. Zigman, J. M. *et al.* Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *The Journal of clinical investigation* 115, 3564-3572, doi:10.1172/jci26002 (2005) .