

92 脂肪ブラウニングを制御する可溶性LR11の検査研究	武城 英明
-------------------------------------	--------------

【目的】 先端画像技術によりヒト脂肪には、エネルギーを蓄え糖尿病の原因となる白色脂肪とともに、エネルギーを熱に変えて消費活性の増大する褐色脂肪（ベージュ脂肪）の存在することが明らかになった。著者らは、平滑筋細胞のフェノタイプである血管内膜の増殖遊走細胞から同定した脱分化遺伝子 *LR11* のノックアウトマウスを作製したところ、過剰に脂肪摂取しても白色脂肪がブラウニングし安静時エネルギー消費量を増大させることで肥満や糖尿病が抑止されること、この状態を血中の可溶性 *LR11* 濃度が反映する事実遭遇した。本研究は、可溶性 *LR11* による脂肪ブラウニング調節機構を明らかにし、糖尿病抑止のための細胞エネルギー消費をあらゆる血中マーカーの検査概念を確立することを目的とした。

【方法】 可溶性レセプター *LR11* 遺伝子発現は培養樹立 3T3-L1 細胞を、ベージュ脂肪細胞の特性解析にはヒト心臓周囲脂肪と皮下脂肪、およびそれらから培養された初代脂肪細胞を使用した。遺伝子発現は Real-time RT-PCR 法により測定した。メタボローム解析を行うためのマウス脂肪細胞は初代マウス培養脂肪細胞に SV40 large T antigen を導入し不死化処理を行った。活性化脂肪診断への検査研究データベース登録にこれまでに登録されたデータから対象背景を中間集計した。

【結果】 培養白色脂肪細胞における可溶性レセプター *LR11* 遺伝子発現は前脂肪細胞の増殖とともに増大し分化誘導すると低下した。ヒトベージュ脂肪細胞として知られる心臓周囲脂肪の熱産生に関連する遺伝子発現は皮下脂肪に比べては高値だった。培養ヒト初代前脂肪細胞ではブラウニング分化とともに増加し、心臓周囲脂肪由来細胞は皮下脂肪由来細胞に比べて高値だった。 *LR11* ノックアウトマウス脂肪から前脂肪細胞を調整し均一化し複数のクローン株を樹立しメタボローム解析を行う 3 次元培養条件を設定した。これまでに登録が終了した糖尿病患者の中間解析では血中可溶性 *LR11* は高値だった。以上より、 *LR11* 遺伝子は前脂肪細胞から白色脂肪細胞へと分化誘導し、発現することでベージュ脂肪細胞への分化を抑制している可能性がある。ヒトにおいても熱産生遺伝子発現機能を有するベージュ脂肪が確認され、血中可溶性 *LR11* 濃度は病的脂肪が存在する可能性のある糖尿病患者で高値だったことから、血中可溶性 *LR11* はヒト脂肪のブラウニング特性の調節に関わりその病態を反映する可能性があることが明らかになった。

ヒト培養初代前脂肪細胞およびブラウニング分化後の熱産生遺伝子の発現

