

66 褐色脂肪細胞が糖代謝・肥満に及ぼす役割の解明	長谷川 豊
---------------------------	-------

【目的】褐色／ベージュ脂肪細胞は、脱共役蛋白 UCP1 を強く発現し、熱産生機構を備えている脂肪細胞である。この褐色／ベージュ脂肪細胞の分化・機能維持にとりわけ重要な役割を果たしている転写因子として PRDM16 が知られている。この転写因子の制御機構の詳細を解明し、肥満症や糖代謝の病態を解明することを目的とする。

【方法】PRDM16 による線維化が抑制される機序を解明する目的で、PRDM16 と転写複合体を形成している蛋白の同定を試みた。この転写因子が制御している遺伝子発現プログラムの詳細を解明した。

【結果】脂肪組織にて転写因子 PRDM16 を過剰発現させたマウス (Prdm16 Tg マウス) の皮下脂肪組織では、正常コントロールマウスと較べて、ベージュ脂肪細胞が誘導され、全身の糖代謝が改善する。また、熱産生に関わる脱共役蛋白 UCP1 を欠損したマウス (Ucp1^{-/-}マウス) と Prdm16 Tg マウスとの掛け合わせで誕生した Ucp1^{-/-}×Prdm16 Tg マウスにおいてもコントロール Ucp1^{-/-}マウスと比べて、同様に全身の糖代謝が改善する。以上から、UCP1 (熱産生) には依存しない機序で、PRDM16 により誘導されたベージュ脂肪細胞による糖代謝を改善させる機序が存在することが示唆された。さらに、これら 4 つの異なる遺伝子マウス群間の皮下脂肪組織で、組織学的解析、RNA シークエンス解析を行うと、ベージュ脂肪細胞が誘導される Prdm16 Tg マウス群 (Prdm16 Tg マウス群と Ucp1^{-/-}×Prdm16 Tg マウス群) で、熱産生には関係なく、線維化が抑制されることを見出した。以上から、糖代謝を改善させる機能がある転写因子 PRDM16 には、UCP1 非依存性に線維化を抑制させる機序が存在することが判明した。次に、PRDM16 による線維化が抑制される機序を解明する目的で、PRDM16 と転写複合体を形成している蛋白の同定を試みた結果、褐色脂肪細胞での発現が特異的に高い転写因子 GTF2IRD1 を同定できた。この GTF2IRD1 は脂肪組織における線維化に関わる広範な遺伝子プログラムを制御し、TGF-β シグナルを強力に抑制していた。また、脂肪組織に GTF2IRD1 を過剰発現させたマウスでは、肥満の進展に伴い脂肪組織で生じる細胞外マトリックスのリモデリングや線維化現象が抑制され、肥満や全身の糖代謝の増悪が抑制された。これらは、熱産生に関わる UCP1 に依存しない新たな機序によるものであった (下図)。

転写因子 GTF2IRD1 による脂肪組織の繊維化の抑制および糖代謝改善機構

