

【目的】肥満は様々な生活習慣病の発症原因となる病態であり、その予防法、治療薬に関する研究が国内外において活発に行われている。白色脂肪組織（White Adipose Tissue : WAT）の性質変化は肥満病態と密接に関連していることから、WAT の質の制御を理解することは肥満予防戦略となり得る。摂取カロリー制限（Caloric Restriction : CR）は健康寿命延伸や代謝改善効果を有することから、肥満の予防および改善に有効な介入法である。我々は、WAT におけるミトコンドリア機能改善が CR 効果に重要であることを明らかとした。同時に、WAT において CR により発現誘導される新規ミトコンドリア関連因子として、MIPEP (mitochondrial intermediate peptidase) を同定した。MIPEP はミトコンドリアマトリクスに存在するミトコンドリアペプチダーゼであり、ミトコンドリアタンパク質の成熟活性化を担う。これより我々は「MIPEP が CR によるミトコンドリア機能改善において重要である」との仮説を立てた。本研究の目的は、この仮説を細胞および動物レベルで検証することで、MIPEP を介したミトコンドリア制御機構を CR 効果模倣に基づく効果的な肥満予防戦略の開発への端緒とすることである。

【方法】レトロウイルスベクターを用いて、*Mipep* 過剰発現マウス白色前駆脂肪細胞株 3T3-L1 細胞を作製した。この細胞を成熟脂肪細胞に分化させた後、脂肪滴量、ミトコンドリア DNA 量、フラックスアナライザーによる酸素消費量、蛍光試薬 mitoSOX による活性酸素種 (ROS) 量の測定を行った。動物レベルでの検討については、*Mipep*-flox マウスと *Adipoq*-Cre を掛け合わせることで脂肪組織特異的 *Mipep* 欠損マウスを作製し、呼吸商や自発運動量、WAT 量や WAT における脂肪細胞分化マーカーや MIPEP 基質タンパク質発現量を中心に解析した。

【結果】*Mipep* OE 細胞では脂肪滴量の減少に加え、脂肪細胞分化マーカー遺伝子 *Perilipin A* の発現量も低下していた。一方で、ミトコンドリア DNA 量、酸素消費量、ROS 量などのミトコンドリア機能に関連する指標はいずれも *Mipep* OE 細胞において変化しなかった。*Mipep* KO マウスは野生型に比べ、自発運動量や呼吸商に大きな差はなかったのに対し、WAT 量は減少した。これと相関して、成熟脂肪細胞マーカー遺伝子である *Adiponectin* と *Leptin* の発現量も低下していた。*Mipep* KO マウスの WAT において、MIPEP の基質である SIRT3 と COXIV は減少していたのに対し、MDH2 は増加していた。加えて、ミトコンドリアストレス反応により誘導されるマイトカインである *Gdf15* の遺伝子発現が顕著に増加した。以上より、MIPEP のミトコンドリア機能への直接的な寄与は確認されなかったが、MIPEP が脂肪細胞の分化やマイトカインの転写レベルでの誘導に関与することが示された。

脂肪細胞機能に対する MIPEP の寄与とそのメカニズム

