

【目的】これまで、遺伝子工学的手法により臓器選択的なインスリン (Ins) 作用の制御が試みられてきた。特に、肝臓よりも脂肪細胞優位に Ins 作用を高めることにより、肝臓への脂肪蓄積を促進することなく肥満に伴う糖脂質代謝異常の改善に寄与する可能性が報告されている。著者らは、発現データベースを用いた比較より、肝臓や骨格筋には低発現であるが脂肪組織において発現が顕著である pleckstrin homology-like domain family B member 1 (PHLDB1) に着目した。微小管捕捉因子として知られる PHLDB1 は、微小管の位置決定に関与する一方、Ins 依存的に Ins シグナル活性を増幅する因子でもある。本研究課題では、個体レベルでの PHLDB1 の制御が糖脂質代謝に及ぼす影響を、脂肪組織とその他の臓器における Ins 作用の差異の観点から明らかにすることを目的とする。

【方法】1) PHLDB1 の臓器発現パターンおよび肥満における発現変化の検討：野生型マウスにおいて PHLDB1 蛋白の各臓器における発現分布を解析した。また、高脂肪食誘導性肥満マウスの脂肪組織における PHLDB1 の蛋白発現レベルを非肥満対照マウスと比較した。2) PHLDB1 遺伝子改変マウスの解析：連携研究者より以下の PHLDB1 遺伝子改変マウスの分与を受け、解析を行った。①R26-TagRFP-T-PHLDB1 マウス (ROSA26 遺伝子座へ全身性に PHLDB1 をノックインしたマウス) および②Adipoq-Cre: R26R-TagRFP-T-PHLDB1 マウス (脂肪細胞特異的 PHLDB1 ノックインマウス)。これらのマウスを、対照マウスとともに高脂肪食により飼育し、耐糖能 (ブドウ糖および Ins 負荷試験等)、血清糖脂質パラメータの解析に加えて、脂肪細胞の組織学的解析、遺伝子発現解析、Ins シグナル解析等を施行した。

【結果】1) 野生型マウスにおける PHLDB1 発現分布・及びその制御：野生型マウスにおいて、PHLDB1 は白色・褐色脂肪組織に高発現し、骨格筋・肝臓では低発現であった。高脂肪食給餌野生型マウスは、対照の非肥満マウスと比較して脂肪組織の PHLDB1 発現が低下していた。肥満マウスの脂肪組織で惹起されるとされる小胞体ストレス・低酸素を 3T3-L1 脂肪細胞に誘導すると PHLDB1 の発現が有意に抑制された。2) 全身 PHLDB1 ノックイン (KI) マウス・脂肪細胞特異的 PHLDB1 KI マウスの解析：高脂肪食給餌全身 KI マウスは、対照マウスと比較して体重非依存的に耐糖能および Ins 抵抗性が改善し、血中遊離脂肪酸の低下、脂肪組織重量・脂肪細胞面積の増加、脂肪組織の炎症関連遺伝子の発現低下を認め、脂肪組織における Ins 依存的 Akt リン酸化の亢進および肝臓脂肪蓄積の減少を認めた。さらに、脂肪細胞特異的 PHLDB1 KI マウスを作製し、高脂肪食を給餌すると、対照マウスと比較した表現型は全身 KI マウスと同様であった。これら 2 種類の PHLDB1 KI マウスで認めた、脂肪組織炎症の軽減を伴った脂肪細胞の肥大化は、“Healthy adipose expansion”と称されている。本研究結果より、肥満個体において PHLDB1 発現を増強することにより、Healthy adipose expansion が誘導され、肥満関連代謝障害の改善につながることを示唆された。

高脂肪食負荷 PHLDB1 ノックインマウスの脂肪組織の表現型

