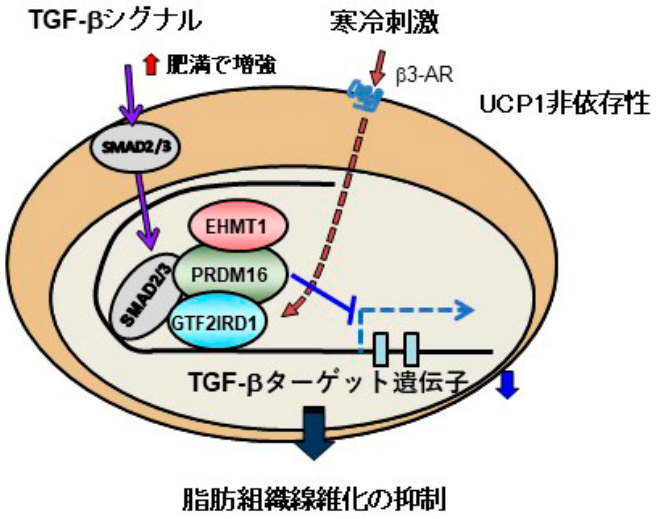
66　褐色脂肪細胞が糖代謝・肥満に及ぼす役割の解明	長谷川　豊

【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



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

岩手医科大学 内科学講座 糖尿病代謝内分泌内科分野

Key words：褐色脂肪細胞，熱産生，肥満，転写因子 PRDM16，転写因子 GTF2IRD1

緒　言

全世界的に肥満者の数は年々増加している。肥満による内臓脂肪蓄積は、メタボリック症候群と呼ばれるインスリン抵抗性を背景に様々な疾患を引き起こすため、大きな社会問題となっているが、根本的な治療法がまだ確立していない。そのため、肥満や糖尿病といった生活習慣病に関与する病態基盤を解明し、将来的な治療につなげる研究を行い、医療や生化学の分野に貢献したいと考えている。

我々は、褐色／ベージュ脂肪細胞に着目し、研究に取り組んでいる。脂肪細胞には、白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞／ベージュ脂肪細胞の 2 種類が存在する。近年の PET／CT を用いた解析により、ヒト成人にも代謝活性のある褐色脂肪細胞が存在し、全身のエネルギー代謝を制御し、肥満や糖尿病に深く関わっていることが明らかとなってきた。褐色脂肪細胞は、脱共役蛋白 Uncoupling Protein 1（UCP1）熱産生機能を有する脂肪細胞である。血液中の多くの糖や脂質を消費し、全身の基礎代謝を上げて、肥満や糖代謝の改善効果がある。UCP1 を介した熱産生は、非ふるえ性の熱産生であるため、日常生活に支障をきたすふるえは生じず、基礎代謝を上げることができる。食事過多や加齢に伴う肥満を抑制でき、若い時のように ADL を維持させて QOL の低下を抑えることが期待できる。この褐色脂肪細胞の活性を上げるもしくは褐色脂肪細胞の数を増やす機序を解明し、肥満の抑制や糖尿病治療につなげることを目指している［1，2］。

褐色／ベージュ脂肪細胞の分化・機能維持において、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

1.　PRDM16 と転写複合体を形成している蛋白の同定

転写因子 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。分化させた培養褐色脂肪細胞の核分画を抽出し、免疫沈降―質量分析（LC-MS／MS）法を用いて PRDM16 蛋白と結合している蛋白を抽出した。抽出された蛋白の中から、さらに褐色脂肪組織／細胞で特異的に発現が高い蛋白を選出した。

2.　新規同定蛋白の遺伝子発現プログラムの解析

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析した。具体的には、培養脂肪細胞を用いた細胞実験とともに、脂肪細胞特異的遺伝子改変（トランスジェニック）マウスを作製し、その脂肪組織を解析する。全身代謝に及ぼす影響を *in vitro* で解析した。

結　果

1. 転写因子 PRDM16 による糖代謝の改善と線維化の抑制

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（図 1a）。このことから、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（図 1b）。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。

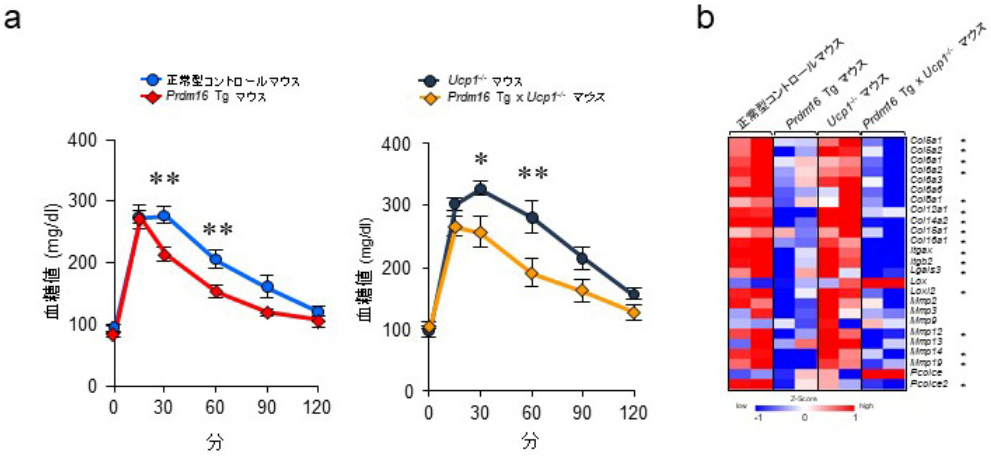


図 1. 転写因子 PRDM16 による糖代謝改善と線維化抑制機構

a） 脂肪細胞に特異的に PRDM16 を過剰発現させると脱共役蛋白 UCP1 には依存せずに糖代謝を改善させる。One-way ANOVA；*p < 0.05、**p < 0.01。

b） 脂肪細胞に特異的に PRDM16 を過剰発現させると脱共役蛋白 UCP1 には依存せずに広範な線維化に関わる遺伝子発現を抑制する。

2. PRDM16 と転写複合体を形成する転写因子 GTF2IRD1 の同定

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。質量分析法にて、PRDM16 蛋白と結合している蛋白の中から、核内蛋白・DNA 結合転写因子を選出した。褐色脂肪組織／褐色細胞での発現が特異的に高い転写因子 GTF2IRD1 を同定した。

3. 転写因子 GTF2IRD1 による線維化機構の抑制と糖代謝の改善

脂肪細胞における生体での役割を詳細に検討するため、脂肪細胞特異的に転写因子 GTF2IRD1 を過剰発現させた遺伝子改変（GTF2IRD1 Tg）マウスを作製した。このマウス脂肪組織では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、肥満や全身の糖代謝の増悪が抑制されており（図 2a）、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ていた（図 2b）。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（図 3）。

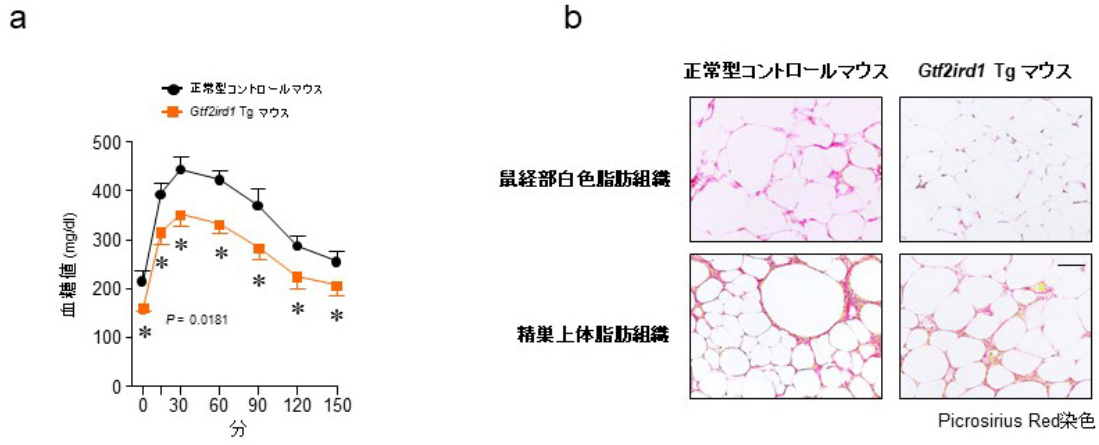


図 2. 転写因子 GTF2IRD1 による糖代謝改善と線維化抑制機構

a) 脂肪細胞で特異的に GTF2IRD1 を過剰発現させたマウスは耐糖能の悪化が抑制された。One-way ANOVA ; *p < 0.05。

b) 脂肪細胞で特異的に GTF2IRD1 を過剰発現させたマウスの脂肪組織では、線維化が抑制されていた。Picrosirius Red 染色。スケールバー：100 μm。

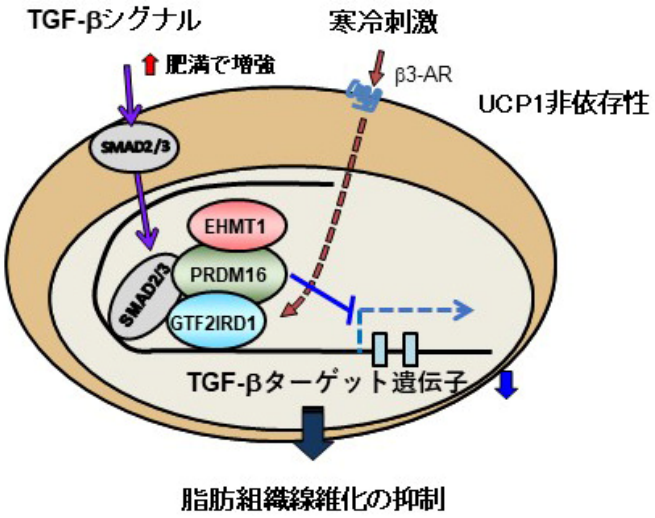


図 3. 転写因子 PRDM16 による糖代謝改善と線維化抑制機構

転写因子 PRDM16 は、TGF-βが関与する線維化を抑制し、糖代謝を改善させる機能がある。この現象は、脱共役蛋白 UCP1 には依存しない新たな機序である。

考　察

褐色／ベージュ脂肪細胞は、肥満およびメタボリック症候群の治療のターゲットの 1 つとして期待されている。ヒトにも褐色／ベージュ脂肪細胞が存在することが明らかとなり、白色脂肪の“褐色化（Browning）”を誘導する内在性ホルモン・ペプチドや低分子化合物の同定［2］により、新たな肥満治療への発展が期待できる。研究をより発展させて、褐色／ベージュ脂肪細胞を活性化させるペプチドの同定と低分子化合物の同定を試みている。褐色／ベージュ脂肪を活性化させる機構や薬剤が臨床応用されることを期待している。

謝　辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご支援を賜りました公益財団法人上原記念生命科学財団に心より感謝いたします。

文　献

1） Hasegawa Y, Ikeda K, Chen Y, Alba DL, Stifler D, Shinoda K, Hosono T, Maretich P, Yang Y, Ishigaki Y, Chi J, Cohen P, Koliwad SK, Kajimura S. Repression of Adipose Tissue Fibrosis through a PRDM16-GTF2IRD1 Complex Improves Systemic Glucose Homeostasis. Cell Metabolism. 2018 Jan 9;27(1):180-194.e6. PMID: 29320702 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.12.005.

2） Galmozzi A, Sonne SB, Altshuler-Keylin S, Hasegawa Y, Shinoda K, Luijten IHN, Chang JW, Sharp LZ, Cravatt BF, Saez E, Kajimura S. ThermoMouse: an in vivo model to identify modulators of UCP1 expression in brown adipose tissue. Cell Rep. 2014 Dec 11;9(5):1584-1593. PMID: 25466254 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.10.066.