

ストレス応答機構を介した脂肪細胞による 食欲制御機序の解明 —肥満や糖尿病への治療応用に期待—

徳島大学先端酵素学研究所生体機能学分野の親泊政一教授、三宅雅人講師らは、脂肪細胞が食欲を調節する細胞内ストレス応答の仕組みを新たに見出しました。脂肪細胞は単なるエネルギーの貯蔵庫だけでなく、体内で最大の重量を持つ内分泌器官であることがわかってきました。今回、脂肪細胞の統合的ストレス応答経路の活性化は脂肪細胞からの内分泌ホルモン GDF15 の分泌を増大させ、脳の最後野に発現する受容体 GFRAL を介して食欲、特に脂肪を多く含む食事への食欲を減退させて肥満を改善することがわかりました。本研究成果は、徳島大学大学院医歯薬学研究部の阪上浩教授(代謝栄養学分野)、徳島大学専門研究員の泰江章博博士、理化学研究所の清成寛チームリーダーらと共同によるもので、肥満を含めた過食による生活習慣病やがん悪液質による食欲減退と関連している可能性があり、新たな治療標的となることが期待されます。

(報道概要)

【研究の背景】

肥満や糖尿病を代表とした生活習慣病患者は、近年増加しており世界的な問題となっています。脂肪細胞は、余剰エネルギーを脂質として蓄えることで肥大化し肥満につながります。それに加えて脂肪細胞は、様々な内分泌ホルモンを分泌して脂肪細胞自身だけでなく様々な臓器に働きかけ全身の代謝恒常性を維持していることがわかってきています。脂肪細胞由来の内分泌ホルモンはアディポカインと呼ばれ、生活習慣病の治療標的のひとつとして期待されています。

本研究グループは、統合的ストレス応答とよばれる細胞のストレス適応反応に着目して全身の代謝恒常性における役割を研究してきました。統合的ストレス応答は、細胞が種々のストレスに晒されたときに遺伝子の発現とタンパク質の翻訳の両面の制御によってストレスに適応するための細胞の防御システムです。

これまでに統合的ストレス経路は、肝臓、骨格筋、脳(神経系)など様々な臓器の細胞において多彩な役割を持ち、その過剰な活性化や活性化不全が種々の疾患と関連していることがわかってきています。しかし、脂肪細胞でどのような機能を持つか、詳細な役割は不明でした。

【研究成果の概要】

本研究では、まずストレスが無い状態でも脂肪細胞特異的に統合的ストレス応答を任意の時期に活性化できる遺伝子改変マウスを作成しました。その結果、脂肪細胞での統合的ストレス応答の活性化は、通常のマウス飼料を給餌したときは影響が認められなかったものの、高脂肪のマウス飼料を給餌したときのみ体重の増加が抑制され

ることを見出しました。統合的ストレス応答の活性化は、脂肪細胞自身の代謝関連遺伝子の発現や機能に大きな影響を及ぼしませんでした。高脂肪飼料の摂食量が減少していることがわかりました。体重変化に一致して統合的ストレス応答の活性化は、通常飼料の摂食量に影響しませんでした。また、肥満誘導後であっても遺伝子改変マウスは統合的ストレス応答の活性化により高脂肪飼料の摂食が低下して脂肪量が減少するなど肥満の改善が認められました(図 1)。

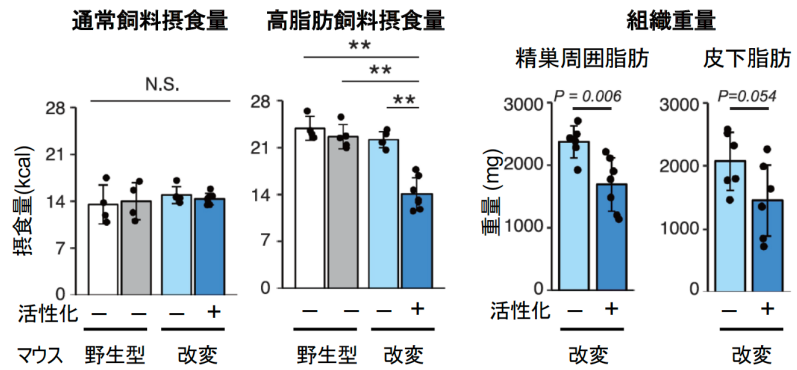


図1. 脂肪細胞での統合的ストレス応答の活性化は高脂肪飼料の摂食を抑制して肥満を改善する

統合的ストレス応答の活性化による遺伝子発現変化について解析したところ、摂食行動を制御する内分泌ホルモンとして知られている GDF15 の発現が大きく上昇し血中の GDF15 濃度も増加していました。脳の最後野に局限し GDF15 の受容体として知られている GFRAL のノックアウトマウスと遺伝子改変マウスを用いた解析から、統合的ストレス応答による高脂肪飼料の摂食低下が GDF15 と GFRAL を介していることが確認されました。また、マウスは通常飼料と高脂肪飼料の 2 つを与えられると高脂肪飼料を優先的に食べますが、低濃度の GDF15 投与によって高脂肪飼料の摂食が減少して通常飼料を食べるようになることがわかりました(図 2)。

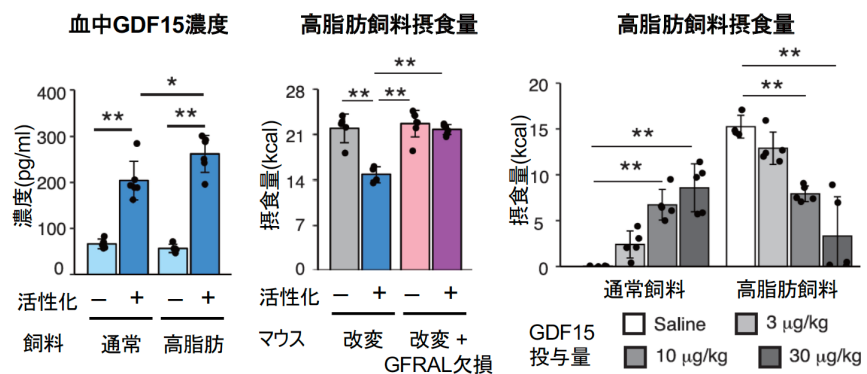


図2. 脂肪細胞での統合的ストレス応答の活性化による高脂肪飼料の摂食抑制にはGDF15とGFRALが必要である

さらに脂肪細胞において統合的ストレス応答経路を活性化させる物質として共役リノール酸のひとつを見出し、それに高脂肪食の摂食を減退させる作用があることを見出しました(図 3)。

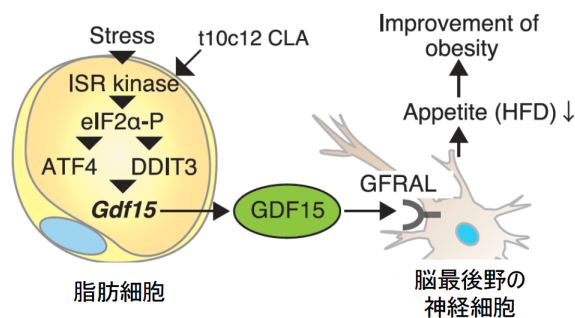


図3. 脂肪細胞での統合的ストレス応答から発するアディポカインGDF15による摂食制御機構

【研究成果の意義・今後の展望】

本研究によって、脂肪細胞において統合的ストレス応答経路の活性化が高脂肪食の過食による肥満を改善することが示されました。肥満では摂食調節系の破綻が起きていますが今回の結果は、肥満であっても統合的ストレス応答-GDF15 が機能することを示しており、アディポカインに着目した肥満の新たな治療標的となる可能性があります。また、GDF15 はがん悪液質の病態にも関与していることが報告されていることから、生活習慣病だけでなくがん患者の QOL 改善のための治療標的となる可能性も秘めています。

【学術誌への掲載状況】

雑誌名 : iScience

論文名 : Integrated stress response regulates GDF15 secretion from adipocytes, preferentially suppresses appetite for a high-fat diet and improves obesity

著者名 :

Masato Miyake^{1,2,3}, Jun Zhang^{1,2,4}, Akihiro Yasue⁵, Satoshi Hisanaga^{1,6}, Kazue Tsugawa¹, Hiroshi Sakaue^{2,7}, Miho Oyadomari¹, Hiroshi Kiyonari⁸ & Seiichi Oyadomari^{1,2,3,4}

(三宅雅人、張君、泰江章博、久永哲、津川和江、阪上浩、親泊美帆、清成寛、親泊政一)

1. 徳島大学 先端酵素学研究所 生体機能学分野
2. 徳島大学 先端酵素学研究所 糖尿病臨床・研究開発センター
3. 徳島大学 先端酵素学研究所 藤井節郎記念医科学センター
4. 小胞体ストレス研究所株式会社
5. 徳島大学 大学院医歯薬学研究部 口腔顎顔面矯正分野
6. 熊本大学 大学院生命科学研究部 整形外科
7. 徳島大学 大学院医歯薬学研究部 代謝栄養学分野
8. 理化学研究所 生命機能科学研究センター 生体モデル開発チーム

掲載日時:2021年11月15日に iScience Journal Pre-proof 版で掲載

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103448>

(特記事項)

本研究は、科学研究費補助金や MSD 生命科学財団などの支援を受けて行いました。

【問い合わせ先】

■研究内容に関すること

先端酵素学研究所 生体機能学分野

TEL : 088-633-9456

講師 三宅 雅人 (みやけ まさと)

E-mail: miyake@genome.tokushima-u.ac.jp

教授 親泊 政一 (おやどまり せいいち)

E-mail: oyadomar@tokushima-u.ac.jp

■広報担当

徳島大学研究・産学連携部蔵本研究・産学支援課

先端酵素学研究所事務室

TEL : 088-633-9420

河野 博子 (かわの ひろこ)

E-mail : kousojimc@tokushima-u.ac.jp