

令和元年6月5日現在

機関番号：34413

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08256

研究課題名(和文) エイコサノイドによる肥満制御機構の解明とその制御機構に基づく新規治療法の探索

研究課題名(英文) Regulation mechanism of obesity by eicosanoids and development of therapeutic strategy

研究代表者

藤森 功 (Fujimori, Ko)

大阪薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：70425453

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：肥満の制御機構における脂質の機能に注目し解析を行った。脂肪細胞で特異的にプロスタグランジン(PG)D2を合成できないマウスを作製し、高脂肪食摂餌における肥満への影響を解析した。その結果、脂肪細胞でPGD合成酵素を特異的に欠損させると、食事性肥満が約20%抑制され、インスリン抵抗性も改善された。また、脂肪組織における炎症関連遺伝子の発現も抑制されており、脂肪細胞におけるPGD合成酵素の抑制は、抗肥満およびインスリン感受性の改善に寄与するものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満は多くの生活習慣病の発症原因とされ、肥満の解消や防止は重要な課題である。本研究において、肥満制御における脂質の機能を解析したところ、脂肪細胞においてPGD2の合成を抑制することにより肥満は抑制され、インスリン感受性も改善された。よって、脂肪細胞においてPGD2の産生を抑制あるいは、PGD2の受容体の機能を阻害することにより肥満が抑制されることから、これらの調節薬は抗肥満薬となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated the function of lipid mediators in the regulation of obesity. We constructed adipose-specific prostaglandin (PG) D2 synthase gene knockout (PGDS-KO) mice and analyzed the effect in obesity. Body weight gain was suppressed about 20% and insulin sensitivity was improved in adipocyte-specific PGDS-KO mice under high fat-diet. Moreover, the expression of the inflammatory-related genes was repressed in these mice. Thus, these results indicate that inhibition of PGD2 synthesis in adipocytes contributes to suppress obesity and to improve insulin sensitivity.

研究分野：脂質生化学

キーワード：肥満 エイコサノイド

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

#### 1. 研究開始当初の背景

肥満は多くの生活習慣病の発症原因とされ、肥満の解消や防止法の開発は重要な課題とされる。現在、画期的な抗肥満薬が開発されていない理由の一つとして、肥満の制御機構が明確でないことが挙げられる。これまでに、プロスタグランジンなどのエイコサノイドが脂肪細胞の分化制御に関わることが明らかとなってきた。そこで、遺伝子改変動物および CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集法による遺伝子改変細胞を使い、肥満制御におけるエイコサノイドの生理的意義とその制御機構を解明することとした。

#### 2. 研究の目的

脂肪細胞（組織）におけるエイコサノイドの機能と肥満制御における機能を解明するために、遺伝子改変動物および CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集法による遺伝子改変細胞を使い、肥満制御におけるエイコサノイドの生理的意義を解明することを目的とする。得られた成果をもとに科学的根拠に基づく新たな抗肥満薬の開発を目指す。

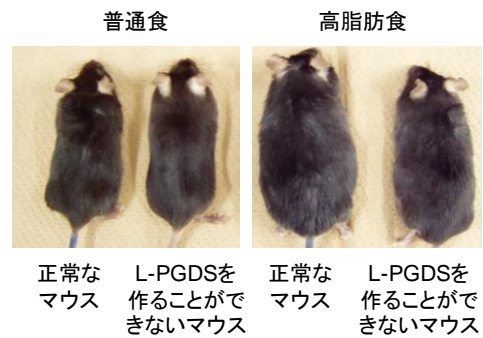
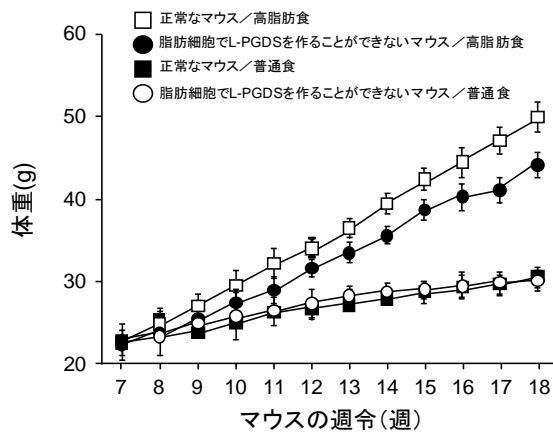
#### 3. 研究の方法

- 1) マウス3T3-L1脂肪細胞の分化過程において、エイコサノイドの合成酵素およびそれらの受容体の遺伝子発現レベルをリアルタイムPCRおよびウェスタンブロット解析により調べた。
- 2) 脂肪細胞におけるPGD<sub>2</sub>による脂肪滴蓄積促進の分子機構を解析した。
- 3) 脂肪細胞特異的なPGD<sub>2</sub>合成酵素遺伝子欠損マウスを作製し、肥満に対する影響とその効果について解析した。

#### 4. 研究成果

PGD<sub>2</sub>は脂肪細胞における脂肪蓄積を促進した。また、脂肪細胞における PGD<sub>2</sub> の合成酵素は、L型酵素（L-PGDS）であり、その発現レベルは脂肪細胞の分化の進展とともに上昇した。このようにして合成された PGD<sub>2</sub>は、PGD<sub>2</sub>の受容体の一つである DP2（CRTH2）受容体を介して protein kinase A の活性化を抑制し、中性脂肪分解の律速酵素であるホルモン感受性リパーゼ（HSL）のリン酸化を抑制することにより、脂肪細胞に脂肪を蓄積することが分かった。

また、L-PGDS の遺伝子発現は肥満マウスの脂肪組織において上昇することが分かった。肥満制御における L-PGDS と PGD<sub>2</sub>のはたらきを調べるために、脂肪細胞で特異的に L-PGDS を作ることができないようにしたマウスを作製して解析した。正常なマウスと脂肪細胞で L-PGDS を作ることができないマウスに11週間、普通食あるいは高脂肪食を与えたところ、普通食では両者に肥満の程度や脂肪細胞の大きさに差は現れないものの、高脂肪食を与えたときには、脂肪細胞で L-PGDS を作ることができないマウスでは、正常なマウスと比べて体重増加が20%以上減少し、内臓や皮下の脂肪量も減少し、個々の脂肪細胞の大きさも小さくなっていた。また、脂肪細胞の分化の程度を知るさまざまなマーカー遺伝子や脂肪酸の生合成に関わる多くの遺伝子の発現は、脂肪細胞で L-PGDS を作ることができないマウスで、いずれも低下していた。血液中のコレステロール、脂質、グルコースの値は、正常マウスと比べて、脂肪細胞で L-PGDS を作ることができないマウスでは低下しており、これらメタボリックシンドロームで異常となる血液中の値も改善されていることが分かった。また、肥満の脂肪組織にはマクロファージが浸潤して炎症状態になるが、脂肪細胞で L-PGDS を作ることができないマウスでは、炎症を誘導するマクロファージのマーカー遺伝子の発現レベルが低下しており、糖尿病の指標となるインスリン感受性も改善されていることが分かった。



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Fujimori, K., Aritake, K., Oishi, Y., Nagata, N., Maehara, T., Lazarus, M., and Urade, Y. L-PGDS-produced PGD<sub>2</sub> in premature, but not in mature, adipocytes increases obesity and insulin resistance. *Sci. Rep.* 9: 1931, 2019 査読有
- ② Wakai, E., Aritake, K., Urade, Y., and Fujimori, K. Prostaglandin D<sub>2</sub> enhances lipid accumulation through suppression of lipolysis via DP2 (CRTH2) receptors in adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 490: 393-399, 2017 査読有
- ③ Gambo, Y., Matsumura, M., and Fujimori, K. (2016) Triiodothyronine enhances accumulation of intracellular lipids in adipocytes through thyroid hormone receptor  $\alpha$  via direct and indirect mechanisms. *Mol. Cell. Endocrinol.* 431: 1-11, 2016 査読有

[学会発表] (計 10 件)

- ① 黒田恭平、前原都有子、藤森 功 肥満制御におけるロイコトリエン C<sub>4</sub>の機能解明、日本薬学会第 139 年会、2019
- ② 黒田恭平、松本ちひろ、前原都有子、藤森 功 脂肪細胞分化制御におけるロイコトリエン類の機能解明、第 91 回日本生化学会大会、2018
- ③ 黒田恭平、松本ちひろ、藤森 功 脂肪細胞におけるロイコトリエン生合成関連酵素遺伝子の発現解析、日本薬学会第 138 年会、2018
- ④ 青木里緒、福田衣純、木村紘子、藤森 功 肥満制御における COX-2 プロモーターのメチル化の機能解析、日本薬学会第 138 年会、2018
- ⑤ 若井恵里、天野富美夫、裏出良博、藤森 功 プロスタグランジン D<sub>2</sub>は CRTH2 受容体を介して脂肪分解を抑制する ConBio2017、2017
- ⑥ 藤森 功 脂質代謝と悪液質、第 18 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム、2017
- ⑦ 櫻本翔子、辻田彩夏、矢崎美里、天野富美夫、藤森 功 細胞質型ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>の分解機構の解明、第 65 回日本薬学会近畿支部大会、2016
- ⑧ 福田衣純、木村紘子、天野富美夫、藤森 功 COX-2 プロモーターのメチル化による脂肪細胞の分化制御機構の解明、第 65 回日本薬学会近畿支部大会、2016
- ⑨ 櫻本翔子、辻田彩夏、天野富美夫、藤森 功 細胞質型ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>の分解機構の解明、第 63 回日本生化学会近畿支部例会、2016
- ⑩ Fujimori, K., Wakai, E., Aritake, K., Oishi, Y., Nagata, N., Amano, F., Lazarus, M., and Urade, Y. Adipose prostaglandin D<sub>2</sub> enhances body weight gain and suppresses lipolysis through DP2 receptors, Lipid Mediators in Health and Disease II and 7th International Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators、2016

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://pathobiochem.pharm.oups.jp/>

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。