

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08667

研究課題名(和文) 褐色脂肪細胞を活性化させる分子メカニズムの解明

研究課題名(英文) The molecular mechanism underlying the activation of brown adipocytes

研究代表者

長谷川 豊 (Hasegawa, Yutaka)

岩手医科大学・医学部・特任講師

研究者番号：90451559

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)：褐色/ベージュ脂肪細胞において特異的に発現が高い転写因子GTF2IRD1を同定した。このGTF2IRD1は、褐色/ベージュ脂肪細胞の分化や機能維持における重要性が報告されている転写因子PRDM16と複合体を形成する。さらに、GTF2IRD1は脂肪組織の線維化に関わる広範な遺伝子の発現を制御し、TGF- β シグナルを強力に抑制していた。脂肪組織にGTF2IRD1を過剰に発現させたマウスは、肥満の進展にともない脂肪組織において生じる細胞外マトリックスのリモデリングおよび線維化が抑制され、肥満および全身の糖代謝が改善した。肥満に伴うインスリン抵抗性や糖代謝に関わる新たな機序を見出すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

褐色/ベージュ脂肪細胞は、熱産生機構を備える脂肪細胞である。褐色/ベージュ脂肪細胞は、肥満や全身の糖代謝を改善させる機構があるため重要な治療ターゲットとして注目されている。今回、この褐色/ベージュ脂肪細胞に強く発現している転写因子GTF2IRD1を同定できた。この転写因子は、線維化を抑制し、糖代謝を改善する機構があることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：By biochemically purifying the PRDM16 complex, we identified GTF2IRD1, as a cold-inducible transcription factor that mediates to suppress fibrosis via direct interaction. Adipocyte-selective expression of GTF2IRD1 suppresses adipose tissue fibrosis and improves systemic glucose homeostasis, while depleting GTF2IRD1 promotes fibrosis in a cell-autonomous manner. GTF2IRD1 suppresses the expressions of TGF- β -dependent pro-fibrosis genes. These results suggest a mechanism by which a PRDM16 complex alleviates diet-induced adipose tissue fibrosis, thereby improving systemic insulin resistance and glucose homeostasis. Furthermore, GTF2IRD1 forming a complex with PRDM16, mediates the suppression of TGF- β -related pro-fibrosis genes independently of UCP1. Our data provide a novel insight into approaches to improving systemic insulin resistance and glucose homeostasis by targeting adipose tissue fibrosis.

研究分野：糖尿病、肥満

キーワード：褐色/ベージュ脂肪細胞 インスリン抵抗性 線維化

1. 研究開始当初の背景

全世界的に肥満者の人口は増加している。肥満は、インスリン抵抗性を背景にメタボリック症候群と呼ばれる糖尿病、脂質異常症、高血圧をはじめとした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。そのため、肥満や糖尿病といった生活習慣病を克服もしくは根治させる治療の開発が早急に求められている。

肥満に関連する脂肪組織、脂肪細胞に着目し、研究に着手している。脂肪細胞には、白色脂肪細胞と褐色/ベージュ脂肪細胞の2種類が存在する。褐色/ベージュ脂肪細胞は、主にエネルギーを消費し、熱を産生する機能がある脂肪細胞である。ヒト成人にも代謝活性のある褐色/ベージュ脂肪細胞が存在し、全身のエネルギー代謝を制御していることが明らかとなってきた。この褐色/ベージュ脂肪細胞の機能を活性化させることにより、個体におけるエネルギー消費を増やし、肥満を抑制することができると考えられる。さらに、インスリン抵抗性の軽減につながり、全身の糖・脂質代謝、脂肪肝などの肥満に関連する種々の代謝疾患の改善効果が期待される。

2. 研究の目的

転写因子 PRDM16 は、褐色/ベージュ脂肪細胞の分化およびその機能の維持に働く転写因子である。これまでに、脂肪組織において PRDM16 を過剰に発現させたトランスジェニックマウスの皮下脂肪組織においては、野生型のマウスと比べ、褐色/ベージュ脂肪細胞の分化が亢進し全身の糖代謝が改善することが判明した。また、熱産生にかかわる脱共役タンパク質である UCP1 のノックアウトマウスと PRDM16 過剰発現マウスとを掛け合わせたマウスにおいても、UCP1 ノックアウトマウスと比べ、同様に全身の糖代謝が改善することが判明した。このことから UCP1 に依存することなく、PRDM16 により分化の誘導された褐色/ベージュ脂肪細胞により糖代謝が改善される機序の存在が示唆された。さらに、野生型のマウス、PRDM16 過剰発現マウス、UCP1 ノックアウトマウス、UCP1 ノックアウトマウスと PRDM16 過剰発現マウスとを掛け合わせたマウスの皮下脂肪組織において、組織学的な解析および RNA-seq 法による解析を実施したところ、褐色/ベージュ脂肪細胞の分化が亢進する PRDM16 過剰発現マウスおよび UCP1 ノックアウトマウスと PRDM16 過剰発現マウスとを掛け合わせたマウスにおいて、熱産生とは関係なく線維化が抑制されることが見いだされた。以上から、糖代謝の改善の機能をもつ転写因子 PRDM16 は、UCP1 に依存することなく脂肪組織の線維化を抑制することが示唆された。そこで、転写因子 PRDM16 による線維化の抑制機構を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

< 転写因子 PRDM16 と複合体を形成する蛋白の同定 >

転写因子 PRDM16 による線維化の抑制の機序を解明する目的で、質量分析法を用いて PRDM16 と複合体を形成するタンパク質を同定する。

< 同定した分子の役割解明 >

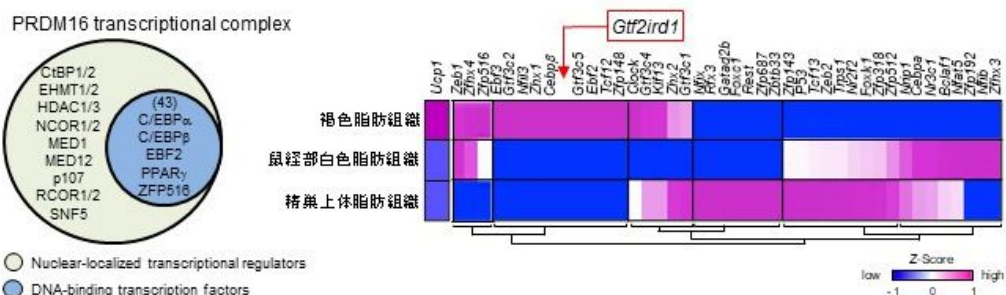
新規に同定した蛋白が、実際に、脂肪細胞の線維化や糖代謝にどのような機能と役割を果たしているのかを培養細胞や生体における役割を解明する。

4. 研究成果

PRDM16 と複合体を形成する転写因子 GTF2IRD1 の同定

液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (LC-MS/MS) により PRDM16 と相互作用するタンパク質を網羅的に探索し、さらに、そのなかから核に局在し DNA 結合能をもつタンパク質を選別した。選別されたタンパク質には、すでに褐色/ベージュ脂肪細胞における役割が報告されていた C/EBP α , EBF2, PPAR γ , ZFP518 などが含まれた。このなかから、*in vivo* の褐色/ベージュ脂肪組織において特異的に発現の高い転写因子として GTF2IRD1 を同定した (図 1)。

図 1



GTF2IRD1 によるマウスおよびヒトにおける脂肪組織の線維化の抑制

脂肪組織において GTF2IRD1 を過剰に発現させたマウス(脂肪細胞特異的 *Gtf2ird1* 過剰発現マウス)を作製し、in vivo における GTF2IRD1 の役割について解析した。高脂肪食を負荷した *Gtf2ird1* 過剰発現マウスは、野生型のマウスと比べ、肥満の進展とともに脂肪組織に生じる細胞外マトリックスのリモデリングおよび線維化が抑制された。RNA-seq 法による脂肪組織における遺伝子の発現の網羅的な解析により GTF2IRD1 はリプレッサーとして機能することが示唆され、線維化にかかわる広範な遺伝子の発現が抑制されていた。中でも、TGFβ シグナルが強力に抑制されていた(図2)。これらの遺伝子の制御は褐色/ベージュ脂肪細胞において、細胞自律的に生じている現象であり、線維化に関わる遺伝子の発現を抑制していた(図3)。さらにこの現象は、脱共役蛋白 UCP1 には非依存的に起こっていることを明らかにした。

図2

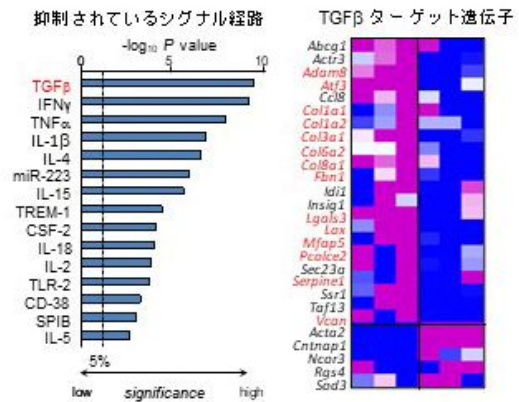
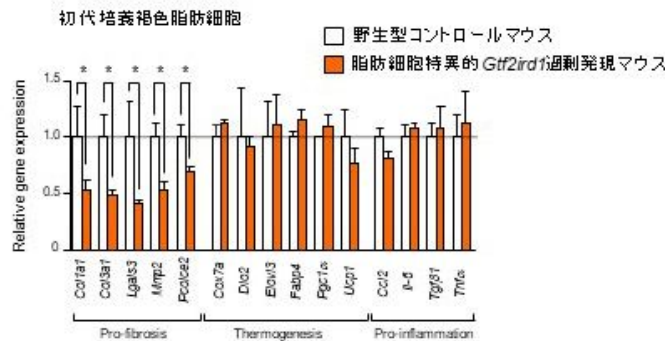


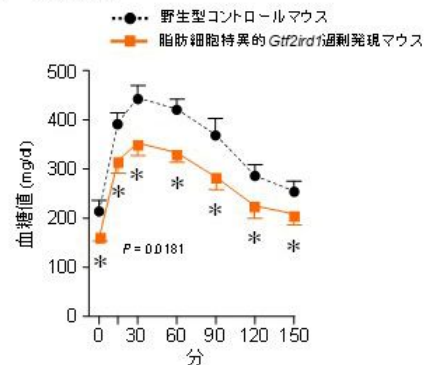
図3



また、この脂肪細胞特異的 *Gtf2ird1* 過剰発現マウスは、野生型コントロールマウスと較べて、高脂肪食負荷による耐糖能の悪化が抑えられており、全身の糖代謝を規定している重要な転写因子であることが判明した(図4)。

この GTF2IRD1 はヒトの脂肪組織においても同様に線維化を抑制すると考えられ、肥満およびメタボリック症候群の病態基盤の形成に重要な役割を果たすことが示唆された。

図4 糖負荷試験



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Todate Yusuke, Uwano Ikuko, Yashiro Satoshi, Chida Ai, Hasegawa Yutaka, Oda Tomoyasu, Nagasawa Kan, Honma Hiroyuki, Sasaki Makoto, Ishigaki Yasushi	4. 巻 26
2. 論文標題 High Prevalence of Cerebral Small Vessel Disease on 7T Magnetic Resonance Imaging in Familial Hypercholesterolemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1045-1053
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.48553	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishigaki Yasushi, Kawagishi Naoki, Hasegawa Yutaka, Sawada Shojiro, Katagiri Hideki, Satomi Susumu, Oikawa Shinichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Liver Transplantation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 121 ~ 127
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.RV17029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yashiro Satoshi, Kameda Hiroyuki, Chida Ai, Todate Yusuke, Hasegawa Yutaka, Nagasawa Kan, Uwano Ikuko, Sasaki Makoto, Ogasawara Kuniaki, Ishigaki Yasushi	4. 巻 25
2. 論文標題 Evaluation of Lenticulostriate Arteries Changes by 7 T Magnetic Resonance Angiography in Type 2 Diabetes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1067 ~ 1075
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.43869	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hasegawa Yutaka, Ikeda Kenji, Chen Yong, Alba Diana L., Stifler Daniel, Shinoda Kosaku, Hosono Takashi, Maretich Pema, Yang Yangyu, Ishigaki Yasushi, Chi Jingyi, Cohen Paul, Koliwad Suneil K., Kajimura Shingo	4. 巻 27
2. 論文標題 Repression of Adipose Tissue Fibrosis through a PRDM16-GTF2IRD1 Complex Improves Systemic Glucose Homeostasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 180 ~ 194.e6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cmet.2017.12.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Y	4. 巻 27
2. 論文標題 Repression of Adipose Tissue Fibrosis through a PRDM16-GTF2IRD1 Complex Improves Systemic Glucose Homeostasis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 180-194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2017.12.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi T, Ishigaki Y, Hirota Y, Hasegawa Y, Yorifuji T, Kadowaki H, Akamizu T, Ogawa W, Katagiri H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical Characteristics of Insulin Resistance Syndromes: A Nationwide Survey in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 603-616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13171.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hachiya T, Komaki S, Hasegawa Y, Ohmomo H, Tanno K, Hozawa A, Tamiya G, Yamamoto M, Ogasawara K, Nakamura M, Hitomi J, Ishigaki Y, Sasaki M, Shimizu A.	4. 巻 7
2. 論文標題 Genome-wide Meta-Analysis in Japanese Populations Identifies Novel Variants at the TMC6-TMC8 and SIX3-SIX2 Loci Associated With HbA 1c	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-16493-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 長谷川 豊
2. 発表標題 GTF2IRD1による脂肪組織線維化の抑制とメタボリックシンドローム
3. 学会等名 日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yutaka Hasegawa
2. 発表標題 Suppression of adipose tissue fibrosis by PRDM16-GTF21RD1 complex impact systemic glucose metabolism.
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川 豊、小野寺 謙、和田 百合子、石垣 泰
2. 発表標題 褐色/ベージュ脂肪細胞規定因子と脂肪組織リモデリング
3. 学会等名 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会合同学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	武部 典子 (Takebe Noriko) (30398474)	岩手医科大学・医学部・講師 (31201)	
研究分担者	石垣 泰 (Ishigaki Yasushi) (50375002)	岩手医科大学・医学部・教授 (31201)	