

令和 3 年 4 月 29 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14904

研究課題名（和文）プロスタグランジン受容体による白色脂肪Browning調節機構の解明

研究課題名（英文）Physiological regulation of adipose tissue browning by prostaglandin receptors

研究代表者

稲住 知明（Inazumi, Tomoaki）

熊本大学・大学院生命科学研究部（薬）・助教

研究者番号：80746503

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、白色脂肪組織において、プロスタグランジン(PG)E2がEP4受容体を介して、インスリンと拮抗的に脂肪分解を促進し、生体内の脂質分布や熱産生の制御に寄与することを明らかにした。また、本受容体が脂肪組織のコラーゲン繊維形成を促進することを発見し、脂肪組織の繊維化や脂肪貯蔵能の調節といった脂肪組織の質の制御にも関与する可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、プロスタグランジン受容体による生体内の脂質代謝調節機構の一端が明らかとなった。また、今回の研究結果はマウスだけでなく、ヒトのSNPs解析においても再現されており、本研究で得られた知見を肥満や糖尿病、脂肪肝といった生活習慣病の治療や予防に応用できれば、その社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：In this study, we revealed that prostaglandin (PG) E2 promotes lipolysis in white adipose tissue via EP4 receptor by counteracting insulin signaling, and regulates lipid homeostasis and thermogenesis. Moreover, we found that this receptor modulates the quality of adipose tissue such as fibrosis and the capacity of lipid storage by stimulating collagen production.

研究分野：生化学、分子生物学

キーワード：プロスタグランジン 受容体 脂肪分解 熱産生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体内において脂質は、エネルギー過剰時には脂肪として貯蔵され、エネルギー欠乏時には各組織で代謝されエネルギー源として働く。また、寒冷条件下においては熱産生の基質として用いられ、体温維持に寄与する。脂質代謝異常により、過剰な脂質が生体内に蓄積すると、肥満を引き金として、糖尿病、脂肪肝といった重篤な合併症を引き起こす。したがって、生体内における脂質代謝調節機構を理解することは、こうした生活習慣病の治療や予防を考える上でも非常に重要である。

プロスタグランジン(PG)_{E2}は生体膜リン脂質からホスホリパーゼA2(PLA₂)によって切り出されたアラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ(COX)を律速酵素として産生される最も代表的な生理活性脂質であり、EP1-EP4の四種類の受容体に作用することで多彩な生理作用を発揮する。申請者はこれまでの検討において、EP4受容体欠損マウスでは、体重増加や白色脂肪組織(WAT)重量の亢進が認められること、また、寒冷条件下での体温低下が野生型に比べて顕著に低下することを見出した。これらの検討結果から、EP4受容体が生体内の脂質代謝調節や熱産生調節に関与する可能性が示唆されたが、その詳細な作用機構については不明であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、EP4受容体による脂質代謝および熱産生調節の分子機構を解明し、本受容体の、生活習慣病に対する予防、治療標的候補としての可能性を評価することである。

3. 研究の方法

寒冷条件下のマウスにおいて、褐色脂肪組織(BAT)およびWATを回収し、BAT機能およびWATの褐色化(Browning)マーカーとして、UCP1やPGC1-aの発現誘導を解析する。

EP4欠損マウスのWATを回収し、脂肪細胞分化、脂肪合成、脂肪分解関連遺伝子の発現を野生型WATと比較し、EP4欠損マウスでWAT重量が亢進するメカニズムを探る。単離したWATを器官培養して、遊離脂肪酸およびグリセロールの放出量を測定し、脂肪分解活性を評価する。

インスリン作用を評価するため、インスリン負荷時の血糖低下、およびインスリン標的組織(WAT、肝臓、骨格筋)におけるAktのリン酸化をモニターする。

脂肪組織の繊維化を評価するため、WATのコラーゲン発現や、電子顕微鏡によるコラーゲン繊維観察を行う。

EP4の発現あるいは機能に影響するSNPを探索し、ヒトにおいてもEP4受容体が脂質代謝調節に寄与するかを調べる。

4. 研究成果

寒冷条件下のEP4欠損マウスにおいて、通常時に比べてBAT機能やWATのBrowningマーカーの発現誘導が認められたが、その誘導効率は野生型マウスと比べて大きな差が認められなかった。培養細胞を用いた検討からも、EP4受容体がBAT機能やWATのBrowningを直接制御するような明確なエビデンスは得られず、本受容体は別の作用点で熱産生に寄与するものと考えられた。

EP4欠損マウスのWATにおいては、野生型と比較して脂肪細胞分化や脂肪合成関連遺伝子の発現に差はなかったが、脂肪分解リパーゼの発現や活性化レベルが低下していた。WATの器官培養系においても、EP4欠損により脂肪分解能の低下が認められた。脂肪分解産物の遊離脂肪酸は熱産生の基質となることから、脂肪分解の低下がEP4欠損マウスの体温調節異常の一因であると考えられた。

インスリンは代表的な脂肪分解抑制因子であることから、EP4受容体とインスリンシグナルの関連に注目して解析を行った結果、EP4欠損マウスではインスリン作用の亢進が認められ、野生型マウスへのEP4作動薬の投与により、逆にインスリンシグナルが抑制された。このことからEP4受容体はインスリン作用に拮抗して、脂肪分解を促進することが明らかになった。

EP4欠損マウスのWATにおいて、特定の種類のコラーゲン発現が低下しており、電子顕微鏡観察において、WAT表面のコラーゲン線維が未発達であることが明らかとなった。脂肪組織の過剰なコラーゲン蓄積(繊維化)は脂肪の貯蔵能低下を招くことから、EP4欠損WATにおけるコラーゲン線維形成低下が脂肪重量亢進の一因である可能性が考えられた。

EP4の低発現SNPを同定し、人間ドック受診者を対象に本SNPの有無で分類して解析したところ、SNP保有者においては体脂肪量の増加が認められた一方で、糖尿病や非アルコール

ル性脂肪肝のリスクが低いことが明らかになった。また SNP 保有者の血中遊離脂肪酸濃度は非保有者に比べて低かったことから、ヒトにおいても EP4 受容体が脂肪分解の促進に寄与する可能性が示唆された。

以上、本研究で得られた知見から、EP4 受容体がマウスだけでなくヒトにおいても、脂質代謝調節に重要な働きを担うことが示され、本受容体が生活習慣病の予防、治療を考える上でも有用な標的候補となる可能性が考えられる。今後は、組織線維化や非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) といった、より重篤な病態の進行に本受容体を与える影響を解析する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tsuge K, Inazumi T, Shimamoto A, and Sugimoto Y	4. 巻 31
2. 論文標題 Molecular Mechanisms Underlying Prostaglandin E2-exacerbated Inflammation and Immune Diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. Immunol.	6. 最初と最後の頁 597-606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz021.	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 Iwasaki R, Tsuge K, Kishimoto K, Hayashi Y, Iwahana T, Hohjoh H, Inazumi T, Kawahara A, Tsuchiya S, and Sugimoto Y	4. 巻 21
2. 論文標題 Essential Role of Prostaglandin E 2 and the EP3 Receptor in Lymphatic Vessel Development During Zebrafish Embryogenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 7650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-44095-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Y, Taniguchi T, Inazumi T, Iwamura R, Yoneda K, Odani-Kawabata N, Matsugi T, Sugimoto Y, and Shams NK	4. 巻 36
2. 論文標題 Effects of the Selective EP2 Receptor Agonist Omidenepag on Adipocyte Differentiation in 3T3-L1 Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Ocul. Pharmacol. Ther.	6. 最初と最後の頁 162-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/jop.2019.0079.	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 Razali N, Hohjoh H, Inazumi T, Maharjan BD, Nakagawa K, Konishi M, Sugimoto Y, and Hasegawa H	4. 巻 43
2. 論文標題 Induced Prostanoid Synthesis Regulates the Balance Between Th1- And Th2-Producing Inflammatory Cytokines in the Thymus of Diet-Restricted Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 649-662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00838.	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 Toyoda Y et al. (著者33名)	4. 巻 15
2. 論文標題 Ligand binding to human prostaglandin E receptor EP4 at the lipid-bilayer interface.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat. Chem. Biol.	6. 最初と最後の頁 18-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-018-0131-3	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 Inazumi, T., Yamada, K., Shirata, N., Sato, H., Taketomi, Y., Morita, K., Hohjoh, H., Tsuchiya, S., Oniki, K., Watanabe, T., Sasaki, Y., Oike, Y., Ogata, Y., Saruwatari, J., Murakami, M., Sugimoto, Y.	4. 巻 33
2. 論文標題 Prostaglandin E2-EP4 axis promotes lipolysis and fibrosis in adipose tissue leading to ectopic fat deposition and insulin resistance.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108265.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imafuku, T., Watanabe, H., Satoh, T., Matsuzaka, T., Inazumi, T., Kato, H., Tanaka, S., Nakamura, Y., Nakano, T., Tokumaru, K., Maeda, H., Tanaka, M., Matsushita, K., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., Shimano, H., Fukagawa, M., and Maruyama, T.	4. 巻 1
2. 論文標題 Advanced Oxidation Protein Products Contribute to Renal Tubulopathy via Perturbation of Renal Fatty Acids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney360	6. 最初と最後の頁 781-796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34067/KID.0000772019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inazumi, T., Sugimoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Cross-talk between prostaglandin and retinoic acid signaling.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Carotenoid Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 稲住知明、杉本幸彦	4. 巻 73
2. 論文標題 プロスタグランジンD2レセプターのシグナル伝達	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 58-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 稲住知明、杉本幸彦	4. 巻 269
2. 論文標題 シクロオキシゲナーゼ経路によるリポクオリティ認識	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1002-1007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 稲住知明、杉本幸彦	4. 巻 70
2. 論文標題 プロスタグランジンE2による炎症、免疫調節機構	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 216-220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 稲住知明、杉本幸彦	4. 巻 50
2. 論文標題 プロスタグランジンE2による炎症病態制御機構	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 118-121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 稲住知明、大窪喜丸、馬驍彦、大塚友絵、杉本聡子、土屋創健、竹尾透、中潟直己、杉本幸彦
2. 発表標題 複数の受容体を介したプロスタグランジンの着床制御機構.
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inazumi T, Okubo K, Xiaoyen Ma, Otsuka T, Hirai Y, Sugimoto T, Tsuchiya S, Takeo T, Nakagata N, Sugimoto Y.
2. 発表標題 The role of multiple prostanoid receptors in embryo implantation and spacing.
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲住知明、杉本幸彦
2. 発表標題 プロスタグランジン受容体による脂質恒常性の調節機構.
3. 学会等名 第93回 日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲住知明、山田清隆、土屋創健、猿渡淳二、成宮周、杉本幸彦
2. 発表標題 プロスタグランジンEP4受容体による脂肪細胞機能の調節機構
3. 学会等名 第40回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲住知明、山田清隆、土屋創健、猿渡淳二、成宮周、杉本幸彦
2. 発表標題 プロスタグランジンEP4受容体は生理的な脂肪細胞機能を調節する
3. 学会等名 第91回日本生化学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

熊本大学生命科学研究部薬学生化学分野ホームページ http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/seika/index.html

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------