

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16201

研究課題名(和文) 脂肪細胞の脂肪滴形態とエネルギー代謝特性を繋ぐオートファジー機構の研究

研究課題名(英文) The role of autophagy in the different lipid droplet formation and energy metabolism in two types of adipocytes

研究代表者

西本 祐希(Nishimoto, Yuki)

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：20814320

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、多房性小脂肪滴形態をとる野生型マウスの褐色脂肪細胞およびFSP27欠損マウスの白色脂肪細胞においてオートファジーが亢進しており、絶食により生じた脂肪滴サイズや脂肪重量の低下が、オートファジー抑制薬により減弱することを示した。さらに、細胞レベルにおいて、白色脂肪に特徴的なFSP27の過剰発現によってオートファジーが抑制されるが、褐色脂肪に特徴的なFSP27の過剰発現ではオートファジーが抑制されないことを明らかにした。これらの結果より、FSP27は巨大脂肪滴形成に重要であるだけでなく、オートファジーの抑制を介して、白色脂肪脂肪における効率的な脂肪貯蔵に寄与してい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

多房性脂肪蓄積形態をとる脂肪細胞ではオートファジーが亢進しており、白色脂肪細胞における巨大脂肪滴の形成に重要なFSP27は、オートファジーの活性化を制御していることを明らかにした。オートファジーが仲介する脂肪分解は、肥満の発症に関与するエネルギー消費型脂肪細胞(褐色脂肪細胞)のエネルギー代謝の制御に関連していると考えられ、肥満発症の新たな病態基盤の解明や肥満治療を考える上でも意義深いと考える。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effects of autophagy in brown adipose tissue(BAT) and white adipose tissue(WAT) of wild type(WT) and FSP27 knockout(KO) mice. Food deprivation induced autophagy in BAT of WT mice, as well as in WAT of FSP27 KO mice, suggesting that enhanced autophagy is the characteristic of adipocytes with small multilocular lipid droplets(LDs). Pharmacological inhibition of autophagy attenuated the fasting induced loss of LD in adipocytes with small multilocular LDs (BAT of WT mice and WAT of FSP27 KO mice). Overexpression of FSP27 but not FSP27 inhibited autophagy induction by serum deprivation in COS cells.

These results showed that FSP27 inhibits autophagy and might contribute to the energy-storage function of white adipose tissue.

研究分野：内科系臨床医学・代謝学

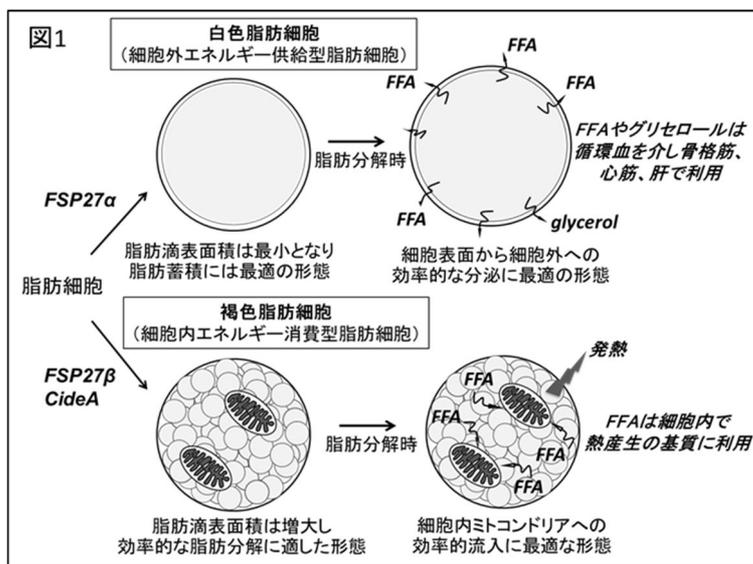
キーワード：オートファジー FSP27 脂肪細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

エネルギーを貯蔵する白色脂肪細胞は単房性巨大脂肪蓄積形態をとり、エネルギーを消費する褐色脂肪細胞は多房性小脂肪滴蓄積形態を示す。しかし、エネルギー代謝特性が異なる両脂肪細胞において、細胞内脂肪滴形態の違いとその意義に関する研究は未だほとんど進んでいない。ましてや、蓄積する脂肪滴の形態と脂肪分解機構の関連性に関しては国内のみならず国外においても全く研究が進んでいない。またオートファジーの研究では、オートファジーが白色脂肪細胞への分化に機能しているという報告があるものの、成熟脂肪細胞における脂肪分解との関連性については全く研究が行われていない状況である。

そのような状況にあって、申請者は白色脂肪細胞における単房性脂肪滴形成には FSP27 が必須であり、褐色脂肪細胞における多房性脂肪蓄積形態には FSP27 と CideA が協調的に機能するという分子メカニズムを解明した (J Biol Chem 292: 10824, 2017)。そして、エネルギー代謝特性を合理的に説明する脂肪滴形態の意義に関して以下のような仮説を立てている (下図)。白色脂肪細胞における単房性の巨大な脂肪滴形態の合理性は、脂肪滴表面積が最小になるため表面からの脂肪分解が抑えられ、効率的に脂肪を貯蔵できる点であると考えられる。一方、褐色脂肪組織で多房性の小脂肪滴は、より効率的に中性脂肪を分解し、分解で生じた FFA が隣接するミトコンドリアに容易に移行して酸化される。このように多房性小脂肪滴はエネルギー消費を増大させるために有利な脂肪滴形態であると思われる。



2. 研究の目的

「多房性脂肪蓄積型の脂肪細胞でオートファジーが如何なる機構で活性化しているのかを解明すること」と、「活性化したオートファジーが脂肪細胞のエネルギー代謝とどう関連しているのかを解明すること」を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 「多房性脂肪細胞においてオートファジーを活性化している分子機構」

脂肪滴の単房巨大化に重要な FSP27 が発現している白色脂肪細胞では、オートファジーの活性化が抑制され、FSP27 が発現していない多房性の褐色脂肪細胞や FSP27 欠損マウスの白色脂肪細胞でオートファジーが活性化していることから、FSP27 がオートファジーの活性化を制御していると推測した。COS 細胞を用いて、血清スターブ処理後に誘導されたオートファジーを LC3 をマーカーに用いて蛍光免疫染色で確認し、FSP27 および の過剰発現によるオートファジーの変化の有無を観察した。

(2) 「オートファジーが誘導された結果、多房性脂肪細胞では代謝が如何に変わるのか？ エネルギー代謝が亢進するのか？」

個体レベルの検討で、オートファジー抑制薬であるロイペプチンを投与し、野生型マウスの褐色脂肪細胞や FSP27 欠損マウスの白色脂肪細胞のオートファジーを抑制したとき、脂肪組織重量、脂肪滴サイズなどを測定して、オートファジーによる脂肪分解が抑制されているかどうかを確認する。同時に、オートファジーを抑制した時の、マウスの耐糖能や体温などを検討することで、個体レベルにおける多房性脂肪細胞でのオートファジーの意義を解明する。

4. 研究成果

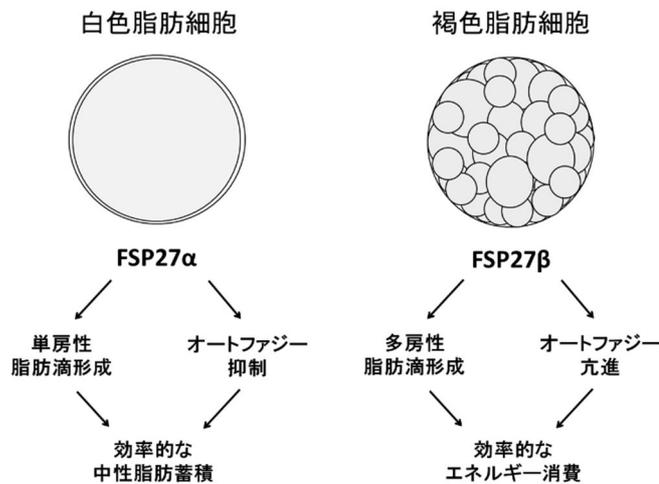
(1) 「多房性脂肪細胞においてオートファジーを活性化している分子機構」

COS細胞を用いて、血清スターブにより誘導されたオートファジーの亢進を、LC3をマーカーに用いた蛍光免疫染色にて観察した。COS細胞にFSP27を過剰発現させると、スターブ処理により亢進したオートファジーが抑制された。一方、FSP27を過剰発現しても同様の変化は認められず、アミノ酸構造の差異による機能的な違いが生じているものと考えられた。FSP27の発現が多い白色脂肪細胞では、FSP27によりオートファジーの活性化が抑制されるが、FSP27が主体の褐色脂肪細胞では、この抑制がかからないためオートファジーが亢進している可能性がある。FSP27によるオートファジー抑制のさらなる分子メカニズムについては、AMPKやATGLとの相互作用を推察しており、これらは今後の検討課題である。

(2) 「オートファジーが誘導された結果、多房性脂肪細胞では代謝が如何に変わるのか？エネルギー代謝が亢進するのか？」

14時間の絶食後、野生型マウスの褐色脂肪細胞およびFSP27欠損マウスの白色脂肪細胞において、オートファジーの亢進を認め、オートファジーによる脂肪分解機構すなわちリポファジーは、多房性小脂肪滴形態を示す脂肪細胞に特徴的な機構であることが示唆された。オートファジー抑制薬であるロイペプチンを投与すると、多房性小脂肪滴を有する野生型マウスの褐色脂肪細胞およびFSP27欠損マウスの白色脂肪細胞において、絶食により誘導された脂肪滴サイズや脂肪重量の低下が減弱した。この時、マウスの耐糖能や体温などには明らかな有意差を認めず、多房性脂肪細胞におけるオートファジー以外にも複合的な調節機構が働いているためであると考えた。

これらの結果より、FSP27は、巨大脂肪滴形成に重要であるのみならず、オートファジー（リポファジー）の抑制を介して、白色脂肪細胞における効率的な脂肪貯蔵に寄与していることを明らかにした（下図）。脂肪細胞において、オートファジーは白色脂肪細胞への分化以外にも、脂肪蓄積および脂肪分解機構との関連することが示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shinsuke Nakajima, Yuki Nishimoto, Sanshiro Tateya, Yasuyuki Iwahashi, Yuko Okamatsu-Ogura, Masayuki Saito, Wataru Ogawa, Yoshikazu Tamori	4. 巻 10
2. 論文標題 Fat-specific protein 27 inhibits autophagy-dependent lipid droplet breakdown in white adipocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1419-1429
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13050	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中島 進介, 岩橋 泰幸, 西本 祐希, 楯谷 三四郎, 小川 渉, 田守 義和
2. 発表標題 FSP27欠損マウスの白色脂肪細胞ではオートファジーの亢進が脂肪分解に寄与する
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島 進介, 岩橋 泰幸, 西本 祐希, 楯谷 三四郎, 小川 渉, 田守 義和
2. 発表標題 多房性脂肪滴蓄積を示すFSP27欠損マウスの白色脂肪細胞ではオートファジーの亢進が脂肪分解に寄与する
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島 進介, 西本 祐希, 楯谷 三四郎, 岩橋 泰幸, 小川 渉, 田守 義和
2. 発表標題 FSP27欠損マウスの白色脂肪組織ではオートファジーの亢進が脂肪分解に寄与する
3. 学会等名 第23回アディポサイエンス・シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西本 祐希, 岩橋 泰幸, 中島 進介, 楯谷 三四郎, 小川 渉, 田守 義和
2. 発表標題 褐色脂肪細胞におけるCideAとFSP27 による脂肪滴サイズの制御機構
3. 学会等名 第55回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2018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