

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2007～2011

課題番号：19108002

研究課題名（和文）脂肪細胞脂肪蓄積の分子基盤解析による抗メタボリックシンドローム研究

研究課題名（英文）Studies on molecular mechanisms of lipid accumulation in adipocytes for anti-metabolic syndrome

研究代表者

佐藤 隆一郎（SATO RYUICHIRO）

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授

研究者番号：50187259

研究代表者の専門分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：食品生化学、脂肪細胞、メタボリックシンドローム、脂肪滴

1. 研究計画の概要

メタボリックシンドロームは、内臓脂肪蓄積による腹部肥満をもとに生じる疾病であり、脂肪細胞内での脂肪滴過剰蓄積の分子機構を明らかにすることが、発症機序の解明、予防に不可欠であると言えます。その分子基盤を分子細胞生物学的手法により明らかにし、さらには予防効果を有する食品成分の探索に結びつける研究を展開します。

2. 研究の進捗状況

(1) インスリンシグナルの下流に位置してそのシグナル伝達を軽減する作用が知られている TRB3 タンパク質の脂肪細胞内での機能解析を行いました。脂肪細胞分化モデル細胞の 3T3-L1 を分化させると、TRB3 は分化初期に発現低下するものの、その後上昇することが確認され、脂肪細胞分化時に何らかの機能を発揮していることが予想されました。そこで 3T3-L1 細胞にレンチウイルスを用い、TRB3 を過剰発現させると分化が抑制され、脂肪滴蓄積の減少が見られました。一方、siRNA を用いて TRB3 発現を抑制させると、分化は亢進しました。この作用点を明らかにすべく、分化のマスターレギュレーターである PPAR α への TRB3 の作用を解析したところ、阻害活性が見出されました。TRB3 は PPAR にタンパク質-タンパク質結合をすることを、*in vitro*、*in vivo* で確認しました。以上の結果より、TRB3 は PPAR 活性を負に制御することにより脂肪細胞分化を抑制する作用を持つことが明らかとなりました。

(2) ApoC-III は、肝臓において合成され、VLDL の表面タンパク質として血中

に分泌されます。これまで肝臓が主たる合成臓器と考えられてきましたが、脂肪細胞分化の過程で数百倍に発現が上昇する因子として、今回新たに見出しました。ApoC-III は分化に伴い、RXR リガンドにより発現の亢進が認められました。プロモーター解析の結果、RXR 応答配列が同定され、RXR がホモ二量体で作用することが示唆されました。発現量としては、肝臓、小腸に比べるとごく微量であり、脂肪組織周辺において機能することが想定されます。

(3) 脂肪細胞分化過程で発現上昇し、機能が期待される因子として核内受容体 ROR に着目しました。ROR は生理的なリガンドが不明であり、その機能も不確かな点が多い分子です。過剰発現、ノックダウン実験の結果、ROR は分化を抑制する因子であることが判明しました。その機序は、PPAR によるペリリピン遺伝子発現抑制を介して脂肪滴形成を負に制御するものです。ROR は肝臓においては、インスリン抵抗性を促す因子ですが、脂肪組織においては分化を負に制御し、脂肪滴蓄積を抑制するという、組織特異的な機能を発揮する因子であることが明らかになりました。

3. 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している。

（理由）

脂肪細胞における脂肪滴形成の分子機構については研究分野として発展途上にあり、多くの不明な点が残っています。脂肪滴表面タ

ンパク質Perilipinが脂肪滴形成において重要な機能を果たしており、この発現、活性を抑制することは脂肪滴形成を負に制御することとなります。従って、perilipin機能を抑制する、発現そのものを低下させる因子の発見が、脂肪滴形成の減少を導く標的の提示として大事となります。この観点に立つと、我々が着目した2つの脂肪細胞内での機能未知分子、TRB3、ROR はいずれもPerilipin遺伝子発現を負に制御する因子であり、新たな標的分子の提示に成功したと言えます。TRB3は肝臓において肥満により発現上昇が認められ、インスリンの効きを悪くする、つまりインスリン抵抗性を惹起する悪玉として捉えられています。その一方、今回の研究結果から、脂肪細胞においては過度の脂肪蓄積にストップをかける因子として、代謝改善の方向に向かわせることが判明しました。言わば予想と反した機能を見だし、新たな標的を提示したという点で、予定以上の成果と評価できます。

4. 今後の研究の推進方策

脂肪滴形成の分子基盤を明らかにする目的で、脂肪細胞表面タンパク質 Perilipin 欠損マウスを用いた研究を展開中です。脂肪滴形成低下が脂肪細胞分化に及ぼす影響について、分子細胞生物学的手法を駆使して解析していきます。さらに、脂肪滴形成を抑制するための分子標的を明らかにし、食品成分に抑制効果活性を持つものを探索していきます。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計11件)

(1) Takahashi Y, Ohoka N, Hayashi H and Sato R (2008) TRB3 suppresses adipocyte differentiation by negatively regulating PPAR γ transcriptional activity. *J. Lipid Res.* 49; 880-892.

(2) Arito M, Horiba T, Hachimura S, Inoue J and Sato R (2008) Growth factor-induced phosphorylation of sterol regulatory element-binding proteins inhibits sumoylation, thereby stimulating the expression of their target genes, low density lipoprotein uptake, and lipid synthesis. *J. Biol. Chem.* 283; 15224-15231.

(3) Takahashi Y, Inoue J, Kagechika H and Sato R (2009) ApoC-III gene expression is sharply increased during adipogenesis and is augmented by retinoid X receptor (RXR) agonists. *FEBS Lett.* 583; 493-497.

(4) Ohoka N, Kato S, Takahashi Y, Hayashi H, and Sato R. (2009) The orphan nuclear

receptor ROR α restrains adipocyte differentiation through a reduction of C/EBP β activity and perilipin gene expression. *Mol Endocrinol.* 23; 759-771.
(5) Irisawa M, Inoue J, Ozawa N, Mori K and Sato R (2009) The sterol-sensing ER membrane protein TRC8 hampers ER-to-Golgi transport of SREBP-2/SCAP and reduces SREBP-2 cleavage. *J. Biol. Chem.* 284, 28995-29004.

〔学会発表〕(計59件)

(1) 篠田旭弘、高橋裕、井上順、佐藤隆一郎：脂肪細胞における脂肪滴局在タンパク質 ADRP の機能および分解機構解、日本農芸化学会 2010 年度大会 2010 年 3 月 28 日(東京、駒場)

(2) 高橋裕、大岡伸通、加藤省吾、林秀敏、佐藤隆一郎：脂肪細胞分化過程における核内受容体 ROR の機能解析、第 30 回日本肥満学会 2009 年 10 月 9 日(浜松)

(3) 佐藤隆一郎：フラボノイド類の核内受容体リガンド活性評価と脂質代謝改善効果、日本農芸化学会 2009 年度大会 2009 年 3 月 27 日(福岡国際会議場・マリンメッセ福岡)

(4) 佐藤隆一郎：新規脂肪細胞分化抑制因子の機能と栄養素、日本肥満学会「第 29 回日本肥満学会」2008 年 10 月 17 日(大分全日空ホテル・iichiko 総合文化センター)

(5) 佐藤隆一郎：転写調節因子動脈硬化、日本動脈硬化化学会「第 40 回日本動脈硬化化学会総会・学術集会」2008 年 7 月 10 日(つくば国際会議場 エポカルつくば：つくば市)

〔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：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/food-biochem/>