

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08971

研究課題名(和文) 生体金属輸送体を介した新規ベージュ化決定機構の解明

研究課題名(英文) The elucidation of the beige determination mechanism via biometal transporter

研究代表者

福中 彩子 (Ayako, Fukunaka)

群馬大学・生体調節研究所・助教

研究者番号：60586402

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)：我々は、これまでにエーラス・ダンロス症候群の原因分子である亜鉛トランスポーター-ZIP13がベージュ化を抑制することを見出している(Fukunaka A, PLoS Genet. 2017)。脂肪細胞におけるZIP13の役割をより詳細に調べるために、成熟脂肪細胞特異的にZip13を欠損したマウスを作成し解析した。その結果、このマウスの脂肪細胞では脂肪分解が亢進し、抹消組織で脂質がより優先的に消費されることで、肥満に抵抗性を示すことを見出した。また、その分子機序を調べたところ、ZIP13は成熟脂肪細胞では細胞内の鉄量を変化させることにより脂肪分解を抑制していることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満は増加の一途をたどっており、その病態の解明と新規治療薬の開発は急務である。脂肪組織は外部環境を感じて応答し、エネルギーの貯蔵や消費を調節する非常に動的な臓器であるため、脂肪細胞の性質や機能を制御することが肥満改善の最も有効な手段の一つとして期待されている。本研究により、ZIP13は成熟脂肪細胞においては細胞内の鉄量を変化させて、脂肪分解を抑制する新規の機能を持つことが明らかとなり、ZIP13は細胞分化に伴い亜鉛と鉄を使い分けるといふ、新しいコンセプトが提唱できる。また、ZIP13を成熟脂肪細胞特異的に阻害することで、エーラス・ダンロス症候群を示さず、肥満治療に繋がる可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：We have previously reported that the zinc transporter ZIP13, a protein associated with recessive human connective tissues disorders, negatively regulates the adipocyte browning pathway (Fukunaka A., et al., PLoS Genet., 2017). Here, we report the metabolic phenotypes of adipocyte-specific Zip13-deficient (Adipo-Zip13-KO) mice. These mice showed little adipocyte browning phenotypes, suggesting that promotion of adipocyte browning by Zip13 deficiency may occur at an earlier timepoint than Adiponectin expression. On the other hand, Adipo-Zip13-KO mice showed accelerated lipolysis in adipocytes, leading to reduced respiratory exchange ratios (RER) and resistance against high-fat diet-induced obesity. Furthermore, ZIP13 mainly mobilized iron in mature adipocytes, and this ZIP13-mediated iron contributed to the inhibition of lipolysis. These results suggest that the ZIP13-iron axis is a new regulatory mechanism for lipolysis, which might be a new therapeutic target for obesity.

研究分野：代謝

キーワード：脂質代謝 金属輸送体 鉄 脂肪分解 肥満治療

1. 研究開始当初の背景

肥満は、多くの国で年齢を問わず増加の一途をたどっており、その病態の解明と新規治療薬の開発は急務である。脂肪組織は外部環境を感知して応答し、エネルギーの貯蔵や消費を調節する非常に動的な臓器であるため、脂肪細胞の性質を制御することが肥満改善の最も有効な手段の一つとして期待されている。脂肪組織をはじめとするエネルギー代謝を司る組織を構成する細胞では、ビタミン類やミネラル類などが情報物質としてその調節を担っており、特に亜鉛や鉄は、情報を伝達する因子として個々の細胞機能を制御することで、個体のエネルギーバランスに貢献していると考えられる。

我々は、先行研究で新規のエーラス・ダンロス症候群の原因分子である亜鉛トランスポーターZIP13が、エネルギーバランスの中心的な役割を担うベージュ脂肪細胞の分化を、亜鉛を介して抑制していることを発見した(Fukunaka A, *PLoS Genet.* 2017)。しかしながら、全身で *Zip13* を欠損したマウスで観察されたベージュ化亢進の表現系がどの細胞依存的に起きているかは不明である。

2. 研究の目的

本研究では、全身で *Zip13* を欠損したマウスで観察されたベージュ化亢進の表現系がどの細胞依存的に起きているかを調べるために、様々な Cre マウスと *Zip13* flox マウスとの掛け合わせを行い、組織特異的に *Zip13* を欠損させたマウスを用いてその表現系を観察し、ZIP13 をどのように欠損すれば、エーラス・ダンロス症候群を発症せず肥満糖尿病のみを防げるのかが明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 組織特異的 *Zip13* 欠損マウスの作製と表現系解析

Zip13 flox マウスを Adiponectin-Cre マウスや PDGFR α -CreERT マウスと掛け合わせを行い、それぞれ Adipo-*Zip13* KO マウスと Preadipo-*Zip13* KO マウスを作成する。Oxymax や CT を用いて酸素消費量・二酸化炭素排出量・呼吸商・体組成を測定する。さらに高脂肪食負荷時の体重変化を観察する。

(2) *Zip13* の下流で働く分子機序解明

我々はこれまでに yeast two hybrid のスクリーニングにより ZIP13 に結合する分子 (ZIP13 結合分子) 3 種類を同定している。そこで、これらの分子が ZIP13 の下流でどのように働くか検討する。

4. 研究成果

ZIP13 の脂肪細胞における役割を明らかにするために、成熟脂肪細胞特異的に *Zip13* を欠損したマウス (Adipo-*Zip13* KO マウス) を作製し解析を行った。Adipo-*Zip13* KO マウスでは、高脂肪食負荷時の肥満に抵抗性を示すが、ベージュ化亢進は観察できなかったことから、全身で *Zip13* を欠損させた時に観察されたベージュ化亢進の表現系は、*Adiponectin* が発現するよりもより早い段階から *Zip13* を欠損させることにより観察できると考えられた。一方、予想外の発見として、このマウスでは脂肪細胞での脂肪分解が亢進し、抹消組織で脂質がより優先的に消費されることで、肥満に抵抗性を示すことを見出した。この分子機序を解明するために、ZIP13 に結合する分子を探索し、鉄貯蔵タンパク質であるフェリチンの構成因子の一つ *Fth1* を同定した。Adipo-*Zip13* 欠損マウスの脂肪組織では *Fth1* が増加しており、この発現を抑制することにより脂肪分解は抑制されたことから、ZIP13 の支配下にある *Fth1* による制御機構が脂肪分解に関与することが示唆された。次に「ZIP13 が *Fth1* を介してどのように脂肪分解を制御するか」について解析を行った。我々はこれまでに ZIP13 は AAA ATPase である VCP と相互作用することを示している (Bin BH, *EMBO MM.* 2014)。ZIP13 存在下では VCP 依存的に *Fth1* を分解することにより生じた遊離鉄が PKA シグナル経路に影響を与えて脂肪分解を抑制することが判明した。現在遊離鉄が直接影響を与える分子の同定を行なっている。

これらの結果から、ZIP13 は成熟脂肪細胞においては細胞内の鉄量を変化させて、脂肪分解を抑制する新規の機能を持つことが明らかとなり、ZIP13 は細胞分化に伴い亜鉛と鉄を

使い分けるといふ、新しいコンセプトが提唱できる。全身の *Zip13* 欠損マウスでは結合組織(骨・歯・皮膚)の脆弱性を示し、結合組織形成においては ZIP13 が必須の役割を果たすことから、ZIP13 による肥満治療法確立において、少なくとも成熟脂肪細胞特異的に ZIP13 の機能を阻害することが重要であると考えられた。一方で、*Adipo-Zip13KO* マウスでは、種々のベージュ化を示す表現系には変化が見られなかったため、ベージュ前駆脂肪細胞特異的に *Zip13* を欠損させた *Preadipo-Zip13KO* マウスを用いて解析を行なったが、この場合にも酸素消費量亢進は観察できなかった。この原因として、PDGFR α は前駆脂肪細胞を含む間葉系細胞に発現することから、骨格筋などで *Zip13* が欠損された影響を含んでいる可能性がある。最近ベージュ脂肪細胞の progenitor 細胞のマーカーとして CD81 が報告され、CD81-CreERT マウスの開発がされていることから(Oguri Y, *Cell*, 2020)、今後この Cre マウスを用いて解析する予定である。

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 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fukaishi Takahiro, Nakagawa Yuko, Fukunaka Ayako, Sato Takashi, Hara Akemi, Nakao Keiko, Saito Michiko, Kohno Kenji, Miyatsuka Takeshi, Tamaki Motoyuki, Matsuhisa Munehide, Matsuoka Takaki, Yamada Tetsuya, Watada Hiroataka, Fujitani Yoshio	4. 巻 64
2. 論文標題 Characterisation of Ppy-lineage cells clarifies the functional heterogeneity of pancreatic beta cells in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 2803 ~ 2816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-021-05560-x	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 Uzawa H, Kohno D, Koga T, Sasaki T, Fukunaka A, Okuno T, Jo-Watanabe A, Kazuno S, Miyatsuka T, Kitamura T, Fujitani Y, Watada H, Saeki K, Yokomizo T.	4. 巻 34(10)
2. 論文標題 Leukotriene A4 hydrolase deficiency protects mice from diet-induced obesity by increasing energy expenditure through neuroendocrine axis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 13949-13958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202001148R	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 Aoyama S, Nishida Y, Fujitani Y, Fukunaka A, Miyatsuka T, Suzuki L, Himuro M, Yoshimori T, Watada H.	4. 巻 67(11)
2. 論文標題 Rubicon is dispensable for maintaining homeostasis in pancreatic beta cells following increased insulin resistance.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocr J.	6. 最初と最後の頁 1119-1126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0326	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 Takahashi M, Miyatsuka T, Suzuki L, Osonoi S, Himuro M, Miura M, Katahira T, Wakabayashi Y, Fukunaka A, Nishida Y, Fujitani Y, Takeda S, Mizukami H, Itakura A, Watada H.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Biphasic changes in b-cell mass around parturition are accompanied by increased serotonin production.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 4962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61850-1	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 Suzuki E, Ogawa N, Takeda TA, Nishito Y, Tanaka YK, Fujiwara T, Matsunaga M, Ueda S, Kubo N, Tsuji T, Fukunaka A, Yamazaki T, Taylor KM, Ogura Y, Kambe T.	4. 巻 295(17)
2. 論文標題 Detailed analyses of the crucial functions of Zn transporter proteins in alkaline phosphatase activation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 5669-5684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.012610	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 該当する

1. 著者名 Takahashi Masaya, Miyatsuka Takeshi, Suzuki Luka, Osonoi Sho, Himuro Miwa, Miura Masaki, Katahira Takehiro, Wakabayashi Yuka, Fukunaka Ayako, Nishida Yuya, Fujitani Yoshio, Takeda Satoru, Mizukami Hiroki, Itakura Atsuo, Watada Hirotake	4. 巻 10
2. 論文標題 Biphasic changes in -cell mass around parturition are accompanied by increased serotonin production	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61850-1	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 Suzuki Eisuke, Ogawa Namino, Takeda Taka-aki, Nishito Yukina, Tanaka Yu-ki, Fujiwara Takashi, Matsunaga Mayu, Ueda Sachiko, Kubo Naoya, Tsuji Tokuji, Fukunaka Ayako, Yamazaki Tomohiro, Taylor Kathryn M., Ogra Yasumitsu, Kambe Taiho	4. 巻 295
2. 論文標題 Detailed analyses of the crucial functions of Zn transporter proteins in alkaline phosphatase activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 5669 ~ 5684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.012610	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 該当する

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 福中彩子, 木村徹, 齋藤大祐, 綿田裕孝, 深田俊幸, 藤谷与士夫
2. 発表標題 ZIP13と鉄を介する新しい脂肪分解の制御機構
3. 学会等名 第23回亜鉛治療研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ayako Fukunaka
2. 発表標題 ZIP13-iron axis is a new regulatory mechanism for lipolysis
3. 学会等名 The 44th Annual meeting of the Molecular Biology Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福中彩子, 木村徹, 齋藤大祐, 綿田裕孝, 深田俊幸, 藤谷与士夫
2. 発表標題 ZIP13は鉄を介して脂肪分解を制御する
3. 学会等名 第32回日本微量元素学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福中彩子, 井上陽登, 松山智至, 志村まり, 一ノ瀬尊之, 藤谷与士夫
2. 発表標題 糖尿病病態における生命金属動態変化
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福中彩子, 木村徹, 深田俊幸, 藤谷与士夫
2. 発表標題 亜鉛トランスポーターから究明する代謝システムの解明 生活習慣病に対する治療戦略を目指して
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満治療学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福中彩子、木村徹、深田俊幸、藤谷与士夫
2. 発表標題 亜鉛トランスポーターから究明する代謝システムの解明 生活習慣病に対する治療戦略を目指して
3. 学会等名 令和2年 自然科学研究機構 生理学研究所研究会 運動器/代謝系連関による生体機能制御とその変容の仕組み
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ayako Fukunaka, Toru Kimura, Toshiyuki Fukada, Yoshio Fujitani
2. 発表標題 How does the zinc transporter ZIP13 control adipocyte browning and energy metabolism
3. 学会等名 The 43th Annual meeting of the Molecular Biology Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齊藤大祐、福中彩子、木村徹、深田俊幸、綿田裕孝、藤谷与士夫
2. 発表標題 脂肪細胞特異的Zip13欠損マウスの解析
3. 学会等名 第31回日本微量元素学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福中彩子
2. 発表標題 亜鉛トランスポーターZIP13の制御に基づくベージュ脂肪細胞の運命決定機構の解明
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayako Fukunaka, Toshiyuki Fukada, Shingo Kajimura, Hirotaka Watada, Yoshio Fujitani
2. 発表標題 How does zinc transporter ZIP13 control browning and energy metabolism?
3. 学会等名 The 6th meeting for International Society for Zinc biology: ISZB-2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayako Fukunaka, Toshiyuki Fukada, Shingo Kajimura, Hirotaka Watada, Yoshio Fujitani
2. 発表標題 How does zinc transporter ZIP13 control browning and energy metabolism?
3. 学会等名 The 14th International symposium of the Institute network for biomedical sciences 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福中彩子
2. 発表標題 亜鉛トランスポーターZIP13の制御に基づくベージュ脂肪細胞の運命決定機構の解明
3. 学会等名 第20回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福中彩子、齋藤大祐、木村徹、深田俊幸、梶村真吾、綿田裕孝、藤谷与士夫
2. 発表標題 亜鉛トランスポーターZIP13の制御に基づくベージュ脂肪細胞の運命決定機構の解明
3. 学会等名 第5回生体調節研究所 内分泌代謝シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福中彩子、齋藤大祐、木村徹、深田俊幸、梶村真吾、綿田裕孝、藤谷与士夫
2. 発表標題 亜鉛トランスポーターZIP13の制御に基づく肥満治療法開発に向けて
3. 学会等名 第34回日本糖尿病・肥満動物学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 福中彩子、藤谷与士夫	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 ページ脂肪細胞の発生起源	

1. 著者名 福中彩子、藤谷与士夫	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 7
3. 書名 糖尿病・内分泌代謝科	

1. 著者名 Ayako Fukunaka, Yoshio Fujitani	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Link	5. 総ページ数 14
3. 書名 Zinc signaling	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------