

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07024

研究課題名(和文) エイコサノイドとその代謝物による肥満制御機構の解明

研究課題名(英文) Regulation mechanism of obesity by eicosanoids

研究代表者

藤森 功 (Fujimori, Ko)

大阪医科薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：70425453

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)：脂肪細胞の分化過程で産生量が増加したLTC4とプロスタサイクリンによる脂肪細胞の分化制御について解析を行った。LTC4の合成酵素の遺伝子発現は脂肪細胞分化のマスター因子であるPPAR γ により活性化され、脂肪細胞の分化の進展とともに産生量が増加した。LTC4はCysLT1受容体を介して脂肪細胞の分化を促進することも分かった。また、プロスタサイクリンは脂肪細胞の未分化から分化初期に一過的に産生され、プロスタサイクリン合成酵素の遺伝子発現は、転写因子であるKLF9により活性化されることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満は多くの生活習慣病の発症原因とされ、肥満の解消や防止は重要な課題である。本研究において、肥満制御におけるエイコサノイドの機能を解析したところ、脂肪細胞においてLTC4の合成を抑制することにより脂肪細胞の分化は抑制された。よって、脂肪細胞においてLTC4の産生を抑制あるいは、LTC4の受容体の機能を阻害することにより肥満が抑制されることから、これらの調節薬は抗肥満薬となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated the regulation of adipocyte differentiation by leukotriene (LT) C4 and prostacyclin. LTC4 is regulated at the transcriptional level by PPAR γ , a master transcription factor for adipocyte differentiation, and its production increased during the adipocyte differentiation. LTC4 also promotes adipocyte differentiation via the CysLT1 receptor. In addition, prostacyclin is transiently produced in adipocyte precursor cells and during the early-stage of adipogenesis. The expression of prostacyclin synthase was activated by the transcription factor kruppel-like family (KLF) 9.

研究分野：脂質生化学

キーワード：肥満 エイコサノイド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満は多くの生活習慣病発症の危険因子とされ、生活習慣病の発症予防のためには肥満を予防、解消することが重要である。現在、世界人口の約3割が過体重あるいは肥満とされ、肥満は世界規模で取り組むべき問題である。肥満の治療薬として、摂食中枢に作用する食欲抑制剤や腸管で脂肪分解するリパーゼの阻害剤があるが、血圧上昇、心筋梗塞や下痢などの副作用が問題とされ、新たな治療薬、治療手段が求められていた。そこで、遺伝子改変動物およびCRISPR/Cas9システムを用いたゲノム編集法による遺伝子改変細胞を使い、肥満制御におけるエイコサノイドやその代謝物の生理的意義とその制御機構を解明することとした。

2. 研究の目的

脂肪細胞(組織)におけるエイコサノイドとその代謝物の機能と肥満制御におけるはたらきを解明するために、遺伝子改変動物およびCRISPR/Cas9システムを用いたゲノム編集法による遺伝子改変細胞を使い、肥満制御におけるエイコサノイドとその代謝物の生理的意義を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

1) LC-MS/MSによる脂肪組織および脂肪組織におけるエイコサノイドとその代謝物の定量を行った。

2) CRISPR/Cas9システムやsiRNAにより、エイコサノイドの合成酵素の遺伝子欠損あるいはノックダウン脂肪細胞を作製し、解析を行った。

3) ロイコトリエン(leukotriene: LT)およびプロスタサイクリンの脂肪細胞分化制御における役割を解析した。

4. 研究成果

マウス脂肪細胞3T3-L1細胞の分化により産生量の変化をLC-MS/MSにより解析し、産生量が増加したエイコサノイド類について脂肪細胞の分化制御における役割の解析を行った。脂肪細胞の分化過程で産生量が増加したLTC₄とプロスタサイクリンによる脂肪細胞の分化制御について解析を行った。LTC₄の産生量は、脂肪細胞の分化の進展とともに産生量が上昇し、脂肪細胞の分化を促進した。LTC₄の産生制御機構を調べたところ、脂肪細胞分化のマスター因子であるPPAR γ により直接、転写レベルで活性化されることが分かった。また、下図に示すように、LTC₄とその代謝物であるLTD₄はcysteinyll leukotriene receptor 1 (CysLT1) 受容体を介して脂肪細胞の分化を促進することも分かった。さらに、脂肪細胞の前駆細胞および分化初期に産生され、脂肪細胞への分化が促進されることが知られているプロスタサイクリンの合成酵素の遺伝子発現は、転写因子であるKrüppel-like factor (KLF) 9により活性化されることが分かった。今後、遺伝子改変動物を用いた解析やこれらエイコサノイドの産生調節薬を用いた解析より、肥満制御で役割や新規治療薬としての可能性を調べていく。

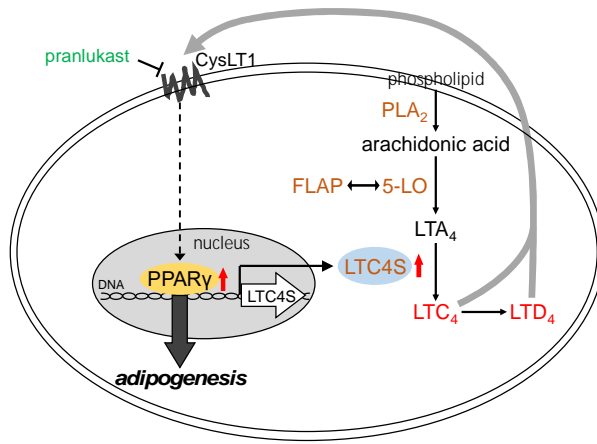


図. システイニルロイコトリエンによる脂肪細胞の分化制御機構

Pranlukast: CysLT1阻害薬, 5-LO: 5-lipoxygenase, FLAP: 5-LO activating protein

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Ko Fujimori, Saki Uno, Kyohei Kuroda, Chihiro Matsumoto, Toko Maehara	4. 巻 1869
2. 論文標題 Leukotriene C4 synthase is a novel PPAR target gene, and leukotriene C4 and D4 activate adipogenesis through cysteinyl LT1 receptors in adipocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Mol. Cell Res.	6. 最初と最後の頁 119203
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbamcr.2021.119203	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 Shinohara, S. and Fujimori, K.	4. 巻 527
2. 論文標題 Promotion of lipogenesis by PPAR -activated FXR expression in adipocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 49-55
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.04.075.	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宇野早紀、黒田恭平、前原都有子、藤森 功
2. 発表標題 脂肪細胞が産生するロイコトリエンC4の産生制御と機能解析
3. 学会等名 第70回 日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本真梨子、藤森 功
2. 発表標題 プロスタサイクロン受容体を介した脂肪細胞初期分化調節機構の解析
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021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	前原 都有子 (Maehara Toko) (60825529)	大阪医科薬科大学・薬学部・助教 (34401)	
研究 分担者	小池 敦資 (Koike Atsushi) (00625725)	大阪医科薬科大学・薬学部・講師 (34401)	

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