

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06240

研究課題名（和文）褐色脂肪特異的に発現する細胞表面分子Eva1の機能解析

研究課題名（英文）Functional analysis of the brown adipocyte-specific marker, Eva1

研究代表者

孫 コリ（Son, You Lee）

北海道大学・遺伝子病制御研究所・講師

研究者番号：10605306

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）：代謝活性のある褐色脂肪細胞（BAT）は全身エネルギー代謝を制御しており、BATに特異的に発現する遺伝子は抗肥満・抗老化メカニズム解明の標的となっている。一回膜貫通型膜タンパク質であるEva1（epithelial V-like antigen）はBATのマーカー遺伝子として知られてが、その機能は全く分かっていない。近年、ヒトBATにおけるEva1の発現が年齢やBMIと正の相関があることが報告され、Eva1が肥満や老化の制御に関与している可能性が示唆された。本研究では、Eva1遺伝子欠損マウスを用いた個体レベルの解析により、代謝調節におけるEva1の役割を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではEva1遺伝子欠損マウスを用い、Eva1有無が肥満や老化に伴う脂肪組織の機能低下に及ぼす影響に注目し、Eva1を介した新たな代謝制御メカニズムの発見を目指した。細胞表面タンパク質はバイオ医薬品の標的になる可能性が高いことから、Eva1の作用機構を明らかにすることで、肥満と老化関連疾患の新規治療法の開発につながるかと期待される。

研究成果の概要（英文）：Metabolically active brown adipocytes (BAT) play a crucial role in regulating whole-body energy metabolism. Understanding the function of BAT-specific marker genes can provide valuable insights into the mechanisms associated with anti-obesity and anti-aging. One such gene is Eva1 (epithelial V-like antigen, also known as myelin protein zero like-2, Mpzl2), which is a single transmembrane protein. Recently, it has been reported that Eva1 expression in human BAT is positively correlated with age and BMI, suggesting that Eva1 may be involved in the regulation of obesity and aging. However, the precise function of Eva1 is still unknown. In this study, we used Eva1-deficient mice to explore the role of Eva1 in metabolic regulation.

研究分野：分子内分泌学

キーワード：脂肪組織 褐色脂肪細胞 肥満

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

褐色脂肪細胞は古典的褐色細胞とベージュ細胞の 2 種類に分類される。古典的褐色細胞はマウスにおいては主に肩甲骨に存在し、特定の骨格筋前駆細胞から分化する。一方、皮下の白色脂肪が持続的寒冷刺激や運動などの外部要因によって褐色化が誘導された脂肪細胞をベージュ細胞と呼ぶ。ヒトにおいても、加齢とともにその量が減少するものの、新生児から成人まで褐色脂肪細胞の存在が確認され、寒冷刺激に応答し活性化されることも認められた。これらの褐色脂肪細胞はミトコンドリア脱共役タンパク質である Ucp1 (uncoupling protein 1) を発現しており、Ucp1 の活性化による熱産生が全身エネルギー消費を亢進させることで肥満を防止する。そのため、加齢に伴う褐色脂肪細胞の減少は、いわゆる中年太りの原因のひとつとして考えられ、褐色脂肪細胞の分化制御機構を明らかにすることは、肥満や加齢に伴う代謝性疾患の発症メカニズムを理解するためにも重要である。

本研究で注目している Eva1 (epithelial V-like antigen 1, also known as myelin protein zero like 2, Mpzl2) は古典的なマウス褐色脂肪細胞の特徴的遺伝子として知られており、ヒトにおいても頸部と副腎周囲の褐色脂肪での発現が確認されている (Cell Metab 2007, Cell 2012, Nat Med 2013 など)。これまで多くの研究グループによる遺伝子発現解析から Eva1 は褐色脂肪細胞のマーカー遺伝子として認められているが、脂肪組織においてタンパク質としての発現量が非常に少ないことと、Eva1 のパラログである Mpzl3 欠損マウスでは皮膚の異常や脱毛が見られることに対して (Am J Physiol Endocrinol Metab 2013, J Invest Dermatol 2014)、Eva1 欠損 (Eva1 KO) マウスは外見における別状がないことからあまり注目されなかった。しかし、近年のヒト褐色脂肪の遺伝子発現解析では、肥満と加齢に伴い Ucp1 発現が減少することに対して、Eva1 発現は増加することが報告された (Obesity 2018)。特に、閉経後に脂肪間質血管細胞 (adipose stromal vascular fraction; SVF) における Eva1 の発現が増加するとの報告もあることから (Stem Cell Res Ther 2020) 加齢による生殖ホルモン分泌量の低下から生じる脂肪代謝の変化に Eva1 が関与していることが予想されるが、脂肪組織内の Eva1 の働きについてはまだ不明である。Eva1 は細胞表面受容体として同種間の直接的な細胞接着 (homophilic interaction) を仲介し、細胞の形態維持や細胞間の相互作用に関わっており、神経膠芽腫幹細胞においては増殖・幹細胞性維持を担っているとの報告があることから、肥満や加齢による脂肪細胞の形態変化および、脂肪幹細胞/前駆細胞の分化能にも Eva1 が関与している可能性が考えられるが、Eva1 に着目した脂肪組織機能と代謝制御の研究はまだ行われていない。

### 2. 研究の目的

本研究では Eva1 KO マウスを用いた個体レベルの解析とともに、代謝低下に伴う脂肪組織の機能変化において Eva1 がどのような役割を果たしているのかを明らかにすることを目的とした。特に肥満や加齢に伴う脂肪組織のリモデリングに注目し、脂肪細胞を介した Eva1 の働きが全身生体機能に及ぼす影響を解析することで、新しい代謝制御因子としての Eva1 の可能性を探索した。

### 3. 研究の方法

#### (1) Eva1 の欠損は生体にどのような影響をもたらすのか

若齢期から老齢期の長期間にわたって WT と Eva1 KO マウスにおける体重、体脂肪率、血糖値、摂食量、活動量、生存率など様々な代謝状態を測定し、加齢に伴う表現型を比較した。また、高脂肪食 (60kcal% 脂肪含有量) による肥満誘導モデル (Diet-induced obesity) を作製した。8

週齢のWTとEva1 KOマウスに12週間高脂肪食を食べさせ、体重と糖負荷試験 (Glucose Tolerance Test, GTT)・インスリン負荷試験 (Insulin Tolerance Test, ITT)における変化を測定し、Eva1欠損が肥満とインスリン抵抗性の発症に与える影響を解析した。

(2)Eva1 の欠損は脂肪組織の機能にどのような影響をもたらすのか

肩甲骨の古典的褐色脂肪とベージュ細胞が含まれている皮下脂肪、また比較対象として内臓の白色脂肪も採取し、加齢や肥満に伴う脂肪組織における形態的变化を比較した。次に、脂肪組織における褐色化・白色化、老化進行、脂肪代謝に関連する遺伝子群の網羅的解析とともに、脂肪組織が分泌する炎症性因子と抗炎症性因子の発現を調べた。また、Eva1-Floxed マウスを脂肪細胞特異的マーカーマウスである Adiponectin-Cre マウスと掛け合わせて、脂肪細胞特異的にEva1が欠損したマウス (Eva1 AT-KO) の作製と解析に取り組んだ。

#### 4 . 研究成果

WT とEva1 KOマウスを用い、高脂肪食の長期間摂取による肥満を誘導したところ、Eva1 が肥満制御に関与している可能性が示唆された。Eva1 作用機構の詳細を調べるために、肥満誘導前後の脂肪組織を用い RNA シーケンスを行った結果、Eva1 欠損は褐色脂肪組織ではなく内臓脂肪組織の機能的変化をもたらすことを確認した。また、Eva1 AT-KO マウスの肥満誘導では、コントロールのEva1-Floxed マウスとの差が見られなかったことから、Eva1 による肥満制御は脂肪細胞を標的としないことが分かった。現在、肥満制御におけるEva1 作用の標的細胞とその分子機構を明らかにするために研究を継続して行っている。

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 0件）

1. 著者名 Son You Lee, Ubuka Takayoshi, Tsutsui Kazuyoshi	4. 巻 64
2. 論文標題 Regulation of stress response on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis via gonadotropin-inhibitory hormone	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 100953 ~ 100953
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.yfrne.2021.100953	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3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 You Lee Son
2. 発表標題 Regulation of GnIH expression in response to stress
3. 学会等名 International Symposium on Avian Endocrinology 2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 孫ユリ
2. 発表標題 A novel regulator of obesity-induced adipose tissue dysfunction
3. 学会等名 The 18th international Symposium of the institute Network for Biomedical Science
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 孫ユリ
2. 発表標題 肥満による脂肪組織機能障害の新規制御因子
3. 学会等名 日本動物学会北海道支部第68回大会
4. 発表年 2024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
--	---------------------------	-----------------------	----

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