

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591331

研究課題名(和文) FSP27による臓器間の脂肪分布変化がインスリン感受性を制御するメカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of mechanism by which FSP27 regulates insulin sensitivity by modulating fat distribution among each organ.

## 研究代表者

田守 義和 (TAMORI, YOSHIKAZU)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90379397

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：FSP27は効率的な脂肪蓄積に極めて重要な因子であり、白色脂肪細胞におけるFSP27の発現量は同細胞における脂肪蓄積能を反映している。FSP27欠損マウスでは過剰な栄養が長期にわたり負荷された場合、脂肪組織や脂肪細胞のサイズは対照群よりも小さいが、脂肪肝や全身のインスリン抵抗性はかえって悪化する。これは脂肪細胞のサイズとは独立して、脂肪細胞における脂肪の蓄積能が肝臓への脂肪蓄積を制御することで全身のインスリン感受性の維持に重要であることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：FSP27 plays an important role in the efficient lipid storage in adipocytes. Expression level of FSP27 in white adipocytes reflects the ability of lipid storage in adipocytes. Excessive nutrition for a long time deteriorates hepatic steatosis and insulin resistance of FSP27 knockout mice more than control mice despite smaller adipose tissue and adipocyte size in the knockout mice. This implies that the ability of lipid storage in adipocytes is essential for the maintenance of the systemic insulin sensitivity by regulating the hepatic lipid storage independently of the adipocyte size.

研究分野：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：脂肪細胞 肥満 インスリン抵抗性

### 1. 研究開始当初の背景

近年世界的に増加を続ける肥満はインスリン抵抗性を背景に2型糖尿病、脂質異常症、高血圧といった病態を引き起こし、健康寿命の短縮に繋がる由々しき病態である。肥満は脂肪細胞への過剰な脂肪の蓄積に特徴付けられるが、同時にインスリン感受性臓器である肝臓や骨格筋への脂肪の蓄積を伴う点がインスリン抵抗性の発症には極めて重要である。これは脂肪細胞の脂肪蓄積能を超えた脂肪が他臓器へ再分布し脂肪毒性を引き起こすことによる。さらに細胞の脂肪蓄積能を超えた中性脂肪は分解され遊離脂肪酸(FFA)を生じる。FFAは高濃度では炎症や小胞体ストレスを誘起し、これもインスリン抵抗性を引き起こす。以上のことから脂肪細胞が持つ効率的な中性脂肪蓄積能は不適切な脂肪分解によるFFAの生成や他臓器への脂肪の再分布を防ぎインスリン抵抗性を抑制するには、非常に重要なメカニズムである。

我々は2008年にFSP27(Fat specific protein of 27 kDa)が脂肪細胞内に効率よく脂肪滴として脂肪を蓄積し、この脂肪蓄積能が全身の糖エネルギー代謝にも密接に関連しているという新たな概念をうちだした(JCI 118:2808, 2008)。この中で、FSP27欠損マウスはやせ形で良好なインスリン感受性を示した。しかしヒトにおいては、FSP27のヒトオルソログであるCide3の脂肪細胞における発現量は肥満やインスリン抵抗性を有する者で低下する報告がある。さらに先天的なCide3機能喪失型遺伝子異常が同定され、脂肪萎縮症に加え、強いインスリン抵抗性、脂肪肝を発症することがわかった。このようにヒトでは脂肪細胞でFSP27の機能が低下すると、脂肪細胞に中性脂肪を効率よく貯蔵できなくなり、その結果、脂肪が肝臓や骨格筋に再分布し、インスリン抵抗性を発症するという仮説が示唆されている。

### 2. 研究の目的

本課題の目標はFSP27の発現および機能がインスリン感受性臓器における中性脂肪蓄積量およびインスリン感受性に如何なる影響を与えるかを検討し、脂肪細胞の脂肪蓄積能と耐糖能・インスリン感受性の関係を明らかにすることである。これにより、脂肪細胞のインスリン感受性に対する影響を、従来の脂肪細胞の「サイズ」という概念から独立して、脂肪細胞が中性脂肪を効率よく貯蔵する能力つまり脂肪細胞の「質(クオリティ)」という概念から捉えなおし、インスリン抵抗性の発症における脂肪脂肪の新たな意義を見いだす。

### 3. 研究の方法

- (1) エネルギー状態の変化とFSP27の発現の関連の検討—肥満や絶食というエネルギー過剰状態やエネルギー欠乏状態において白色脂肪組織で脂肪滴蓄積

白であるFSP27が如何に変化するか検討した。

- (2) 脂肪細胞特異的FSP27過剰発現マウスの作成—aP2プロモーターを使用して脂肪細胞に特異的にmouse FSP27を過剰発現するマウスを作成し、脂肪細胞で中性脂肪蓄積能が亢進すればインスリン感受性に如何なる影響を与えるか検討した。
- (3) 栄養過剰負荷モデルにおけるFSP27欠損の影響—FSP27欠損マウスを8週間高脂肪食で飼育した場合、野生型に比し全身のインスリン感受性が改善した。しかし、過剰な栄養負荷期間を延長するとFSP27欠損マウスのインスリン感受性の改善が減弱してくる傾向を認めため、FSP27欠損マウスを高脂肪食で42週間飼育し、インスリン感受性を検討した。またモデル動物としてFSP27と高度肥満高血糖マウスであるレプチン受容体を欠損したdb/dbマウスを交配し、FSP27とレプチン受容体ダブル欠損マウス(db/db/FSP27<sup>-/-</sup>マウス)を作成し代謝状況を解析した。さらにレプチンが欠損した遺伝性肥満マウスob/obマウスと交配し、レプチンとFSP27ダブル欠損マウス(ob/ob/FSP27<sup>-/-</sup>マウス)を作成することで、極めて栄養過剰な状態におけるFSP27欠損の病態を検討した。

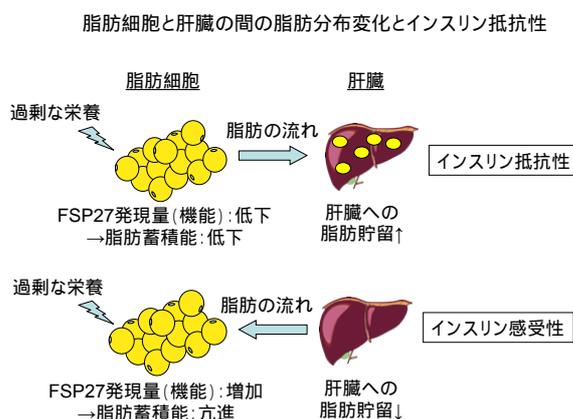
### 4. 研究成果

- (1) エネルギー状態の変化とFSP27の発現の関連の検討
  1. 絶食というエネルギー欠乏状態では、白色脂肪組織で中性脂肪量が減少するとともにFSP27の蛋白発現量が減少した。これは個体のエネルギー代謝において、エネルギー欠乏時はエネルギー貯蔵臓器である白色脂肪細胞からエネルギー消費臓器にFFAを供給するため脂肪分解を容易にするための変化と推測され、脂肪細胞におけるFSP27の発現変化が効率的に蓄積脂肪量を制御している機構が示唆された。
  2. 8週間の高脂肪食を負荷した場合、白色脂肪組織は増大したにも拘わらず、FSP27の発現量は低下した。これは高脂肪食を負荷して肥満になった病的状態では白色脂肪細胞に効率よく中性脂肪を蓄積する機能が低下していることを反映している。
- (2) 脂肪細胞特異的FSP27過剰発現マウスの作成  
aP2プロモーターを用いて脂肪細胞特異的なFSP27過剰発現マウスの作成を試みた。genomeレベルで外来性の遺伝子の挿入を確認し、mRNAレベルでFSP27の過剰発現を確認できたマウスラインが2ライン得られた。しかし、これらのマウスの脂肪組織や代謝状況を検討しても野生

型と有意な差を認めなかった。これは過剰発現マウスのFSP27蛋白の発現量が野生型の2倍にも満たず、十分な発現が得られなかったことも影響していると考えられる。FSP27は脂肪細胞で極めて発現レベルが高い分子であるため、過剰発現モデルは表現型を出しにくいモデルであると判断した。

(3) 過剰なエネルギー負荷を与えた FSP27 欠損マウスの解析

高度肥満高血糖マウスである db/db マウスを背景として FSP27 を欠損させたダブル欠損マウス (db/db/FSP27<sup>-/-</sup>マウス) は、体重は対照である db/db マウス (db/db/FSP27<sup>+/+</sup>マウス) に較べ有意に低値であったが、糖代謝は改善が認められず、脂肪肝はむしろ増悪傾向を認めた。さらに、もう1つの高度肥満過食モデルであるレプチン欠損マウスで FSP27 を欠損させると (ob/ob/FSP27<sup>-/-</sup>マウス) 対照マウス (ob/ob/FSP27<sup>+/+</sup>マウス) に較べ、体重は低下し、脂肪組織の炎症も改善するが、脂肪肝やインスリン感受性はかえって増悪することが明らかとなった。以上から脂肪細胞における脂肪蓄積能の低下は過剰な栄養が長期にわたり負荷された場合、脂肪細胞のサイズや脂肪組織の炎症とは独立して、脂肪肝や全身のインスリン抵抗性の増悪に繋がることを推測された。この結果はヒトにおける Cide3 機能喪失型遺伝子異常と同じ表現型である。白色脂肪細胞の本来の機能である脂肪蓄積能の低下が長期に続き、さらに過剰な栄養負荷が加わった場合、脂肪細胞が小さく脂肪組織の炎症が軽微であっても、肝臓での脂肪蓄積亢進を起こして、全身のインスリン抵抗性が増悪することを意味しており(下図)「脂肪細胞のサイズ」とは独立して、脂肪細胞の本来の脂肪蓄積能「脂肪細胞のクオリティ」がインスリン感受性を制御するメカニズムが明らかとなった。



5. 主な発表論文等

(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7件)

Zhou L, Park SY, Xu L, Xia X, Ye J, Su L, Jeong KH, Hur JH, Oh H, Tamori Y, Zingaretti CM, Cinti S, Argente J, Yu M, Wu L, Ju S, Guan F, Yang H, Choi CS, Savage DB, Li P. Insulin resistance and white adipose tissue inflammation are uncoupled in energetically challenged Fsp27-deficient mice. Nat Commun (査読有り) 2015;6:5949.

Tanaka Y, Takahashi T, Tamori Y. Circulating progranulin level is associated with visceral fat and elevated liver enzymes: significance of serum progranulin as a useful marker for liver dysfunction. Endocr J (査読有り) 2014;61:1191-1196.

Tateya S, Kim F, Tamori Y. Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. Front Endocrinol (Lausanne) (査読有り) 2013;4:93. doi: 10.3389/fendo.2013.00093.

Tamori Y, Kasuga M. Glypican-4 is a new comer of adipokines working as insulin sensitizer. J Diabetes Investig (査読無し) 2013;4:250-251.

Tamori Y. FSP27 is a potent player regulating lipid storage in liver as well as adipose tissue. Diabetol Int (査読無し) 2013;4:97-100.

田守義和, 春日雅人 肥満・肥満症の病態生理 日本臨床(査読なし) 72(4),7-12,2014.

田守義和 脂肪細胞の脂肪蓄積形態が制御する個体のエネルギー代謝 愛仁会医学研究誌(査読有り) 44, 1-5, 2012.

〔学会発表〕(計4件)

田守義和, 楯谷三四郎, 小川渉 FSP27の脂肪滴膜外カルボキシル末端部の極性構造は脂肪滴膜の融合による脂肪滴増大に必須である 第35回日本肥満学会総会 2014年10月24日(宮崎)

田守義和, 楯谷三四郎, 春日雅人 FSP27の脂肪滴膜外カルボキシル末端部は巨大脂肪滴形成に必須である 第57回日本糖尿病学会年次学術集会 2014年5月25日(大阪)

田守義和, 楯谷三四郎, 春日雅人 脂肪滴局在蛋白 FSP27 の構造と機能関連 第34回日本肥満学会 2013年10月11日(東京)

田守義和, 田中裕子, 高橋哲也 メタボリックシンドロームにおける脂肪細胞分泌因子プログランニューリン(PRGN)の検討 第37回大阪府医師会医学学会総会 2013年11月10日(大阪)

〔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：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ：

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/im2/doctor/activity/acti-05.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

田守 義和 (TAMORI YOSHIKAZU)

神戸大学・大学院医学研究科・戦略的客員教授

研究者番号：90379397

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし