

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860767

研究課題名(和文)血管および脂肪由来新規分泌因子Favineの糖・脂質代謝に対する作用の解明

研究課題名(英文) Analysis of function on glucose and lipid metabolism of a new secretory factor, Favine, which is highly expressed in vessels and adipose tissue.

研究代表者

小林 祥子 (KOBAYASHI, Sachiko)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・特任研究員

研究者番号：80649111

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：Favine/CCDC3は申請者らが独自に見出した新規分泌因子である。血管および脂肪組織に高発現し、肥満や糖尿病状態でその発現が亢進することは知られていたが、生理的機能は不明であった。本研究において、Favineが脂肪分化および脂肪合成を正に制御することを明らかとした。これまで不明であったFavineの機能が明らかとなりつつあることは非常に意義深く、Favineのさらなる機能解析は、メタボリックシンドロームの病態解明につながる可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Favine/CCDC3 is a secretory factor, which we identified in 2010. Favine is highly expressed in the aorta and adipose tissue. The Favine mRNA levels are increased in the adipose tissue of obese and diabetic mice than in lean mice. However, its biological function has not yet been elucidated. In this study, we showed that Favine has adipogenic and lipogenic effects. Further investigation on the function of Favine will provide valuable information for revealing underlying mechanisms of metabolic syndrome.

研究分野：細胞生物学、実験動物の生理学

キーワード：Favine 脂肪細胞分化 脂肪合成

1. 研究開始当初の背景

これまでに研究代表者は、ヒトの Gene Chip Data を用いてスクリーニングを行い、血管に特異的に発現し、糖尿病や肥満によって遺伝子発現が変化し、予測アミノ酸配列上シグナルペプチドを持つ遺伝子を抽出した。そして肥満マウスとコントロールマウスの各臓器から RNA を抽出し、コントロールマウスと比較して肥満マウスで発現量が高い新規因子を探索した。その結果、一遺伝子 (coiled-coil domain containing 3; CCDC3) を見出した。マウスの発現分布解析により CCDC3 は血管と脂肪で高く発現する分泌因子であることが明らかとなり (図 1)、研究代表者らは Favine (fat/vessel-derived secretory protein) と命名し、Favine について遺伝子発現解析・蛋白質の性状解析、機能解析を行ってきた。研究代表者は遺伝子の同定、遺伝子発現解析、蛋白質の性状解析について報告を行い (文献 1)、機能解析を進めた。



図1. マウスにおけるFavine遺伝子発現分布

2. 研究の目的

肥満や糖尿病症例では動脈硬化が発症進展することが知られており、高血糖による糖毒性や、高インスリン血症、血管内皮細胞で生じる酸化ストレスが重要な発症因子であると考えられている。しかし、その発症および進展の機序には依然不明な点が多い。血管より分泌される未知の分泌因子が動脈硬化発症に関する可能性や、発症した動脈硬化の進展に関与している可能性を想定し、研究代表者らは血管内皮細胞から分泌される新規因子の探索を行い、Favine (fat/vessel-derived secretory protein) を同定した。本研究では Favine の糖代謝、脂質代謝における機能解析を目的とした。

3. 研究の方法

(1) Favine 遺伝子改変マウスの糖脂質代謝機能を解析した。具体的には、糖、インスリ

ン等の負荷試験を行った。摂食量や体重推移の測定を測定した。各臓器の組織学的評価を行った。Favine 遺伝子改変マウスに高脂肪・高シヨ糖食負荷を行い、体重、糖脂質代謝機能への影響を調べた。Favine 遺伝子改変マウスと病態モデルマウスの交配を行い、病態の変化を調べた。

(2) Favine 標的細胞と考えられる脂肪細胞などへ Favine 遺伝子を過剰発現させ、糖脂質代謝に関わる各種遺伝子発現変化を調べた。

4. 研究成果

(1) Favine 遺伝子欠損マウスは、若週齢においては通常食飼育下で野生型に比して体重や血糖パラメーターに大きな変化は認めず、糖負荷試験およびインスリン負荷試験においても野生型と遺伝子改変マウスの間に差は認めなかった。しかし、観察を続けると、Favine 遺伝子欠損マウスは、野生型に比して、週齢に伴う体重増加が少なく、1 年齢では有意に体重が小さいことが明らかとなった。また高週齢 Favine 遺伝子欠損マウスは肝重量および脂肪重量が小さく、加齢に伴う脂肪肝が抑制された。インスリン負荷試験において高週齢 Favine 遺伝子欠損マウスは野生型と比してインスリン感受性が高いことが示された。Favine 遺伝子欠損マウスの脂肪組織において脂肪合成関連遺伝子発現は野生型に

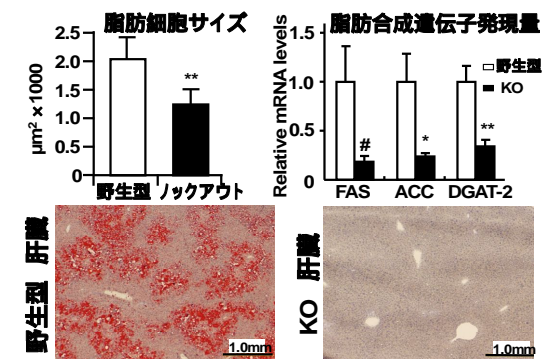


図2. Favine KOマウスの脂肪細胞サイズと脂肪組織中の脂肪合成関連遺伝子発現(上段)および1年齢肝臓のOil Red O染色(下段)

比して低下を認めた (図 2)。以上の結果から、Favine は生体において脂肪合成促進作用を有すると考えられた。Favine 遺伝子欠損マウスに高脂肪・高シヨ糖食負荷を行った解析および病態モデルマウスとの交配後の解析は、現在実施中である。

(2) 培養脂肪細胞に Favine 遺伝子を過剰発現させると脂肪分化および脂肪合成が促進した (図 3)。

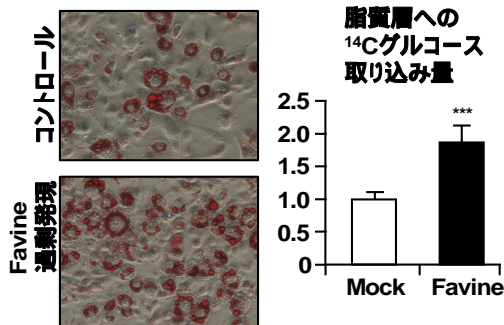


図3. Favine過剰発現脂肪細胞3T3-L1における Oil Red O染色(左)と脂肪合成量測定(右)

Favine は研究代表者らが世界で初めて報告した分泌因子であり、これまで機能解析の報告は全く存在しなかった。しかし、生物種間で高く保存されており、重要な因子であることが推測された。

本研究結果から Favine は脂肪細胞分化および脂肪合成を正に制御する因子であることが示された。

Favine の生理的および病態生理学的意義の検証は、肥満ならびにその合併症の分子基盤のさらなる解明の一助となると考えられる。Favine の脂肪肥大化および各臓器への脂肪蓄積促進作用のメカニズムの解明、血管など他臓器における機能の解明や Favine の受容体の同定がなされれば、創薬の開発につながる可能性があり、大きなインパクトが予想される(図4)。

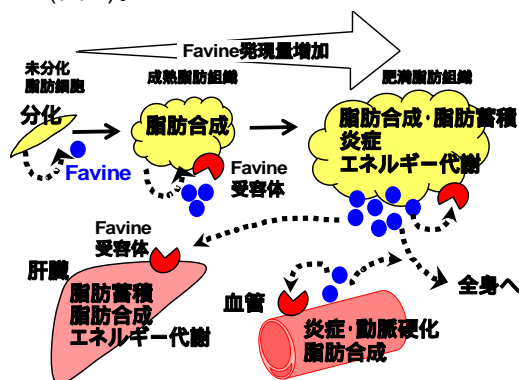


図4. Favineの作用機序の可能性

<引用文献>

小林 祥子、福原 淳範、田口 貴史、松田 守弘、棚野 義博、大月 道夫、下村 伊一郎  
 「Identification of a new secretory factor, CCDC3/Favine, in adipocytes and endothelial cells.」  
 Biochem Biophys Res Commun. 392,2010, 29-35

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 1 件)

小林 祥子、福原 淳範、大月 道夫、菅

波 孝祥、小川 佳宏、森井 英一、下村 伊一郎  
 Fat/Vessel-derived secretory protein (Favine)/CCDC3 is involved in lipid accumulation. The Journal of Biological Chemistry, 査読有、290 巻、2015、7443 - 7451  
 DOI 10.1074/jbc.M114.592493

[学会発表](計 6 件)

小林 祥子、福原 淳範、大月 道夫、森井 英一、下村 伊一郎

「脂肪組織・血管由来分泌因子 CCDC3/Favine は脂肪蓄積促進作用を有する」、第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会 合同年会、2015 年 12 月 1 日、神戸国際展示場(兵庫)

小林 祥子

「血管および脂肪組織に高発現する Favine/CCDC3 は脂肪蓄積作用を有する」、第 1 回細胞生物若手の会、2015 年 6 月 29 日、タワーホール船堀(東京)

小林 祥子、福原 淳範、大月 道夫、森井 英一、下村 伊一郎

「脂肪組織・血管由来分泌因子 Favine は脂肪蓄積促進作用を有する」、第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、2015 年 5 月 23 日、シーモールホール(山口)

小林 祥子、福原 淳範、大月 道夫、森井 英一、下村 伊一郎

「Favine/coiled-coil domain containing 3 is involved in lipid accumulation.」、Keystone SYMPOSIA on Molecular Biology, Diabetes and Metabolic Dysfunction、2015 年 1 月 29 日、サンタフェ(アメリカ合衆国)

小林 祥子、福原 淳範、大月 道夫、森井 英一、下村 伊一郎

「脂肪および血管由来分泌因子 favine は脂肪細胞分化と脂質合成に関与する」、第 19 回アディポサイエンス・シンポジウム、2014 年 8 月 23 日、千里ライフサイエンスセンター(大阪)

小林 祥子、福原 淳範、大月 道夫、森井 英一、下村 伊一郎

「血管および脂肪組織に高発現する分泌因子 favine の機能解析」、第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会、2014 年 5 月 23 日、大阪国際会議場(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：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

小林 祥子 (KOBAYASHI, Sachiko)  
大阪大学大学院医学系研究科・特任研究員  
研究者番号：80649111

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：