

## 研究課題別事後評価結果

### 1. 研究課題名： 脂肪細胞の分化・形質転換とその制御

### 2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究代表者

門脇 孝 (東京大学大学院医学系研究科 教授)

主たる共同研究者

福山 透 (東京大学大学院薬学系研究科 教授 : ~H17.3)

赤沼 安夫 ((財)朝日生命成人病研究所 教授 : ~H17.3)

岩倉 洋一郎 (東京大学医科学研究所 教授 : ~H17.3)

### 3. 研究内容及び成果:

我が国における第一の死因である心血管疾患の最大の原因であるメタボリックシンドロームの根本的な病態は脂肪細胞の肥大すなわち、脂肪細胞の脱分化・形質転換である。本研究では、脂肪細胞の発生・分化・再生の制御メカニズムの全容を解明し、その異常としての脂肪細胞形質転換の分子病態を明らかにすることを試みた。更に、その情報に立脚し原因に基づいた治療法を確立することを目的として研究を行った。

#### [1]脂肪細胞肥大化・形質転換・メタボリックシンドローム発症のメカニズム解明

##### A.脂肪細胞肥大化のメカニズム解明

①CBP ヘテロ and/orレプチン欠損マウスの解析: CBP ヘテロ欠損マウスはレプチン感受性の亢進とアディポネクチンの増加と相関して、インスリン感受性が亢進していることを示した。そして CBP が PPAR $\gamma$  依存性・非依存性の両方のパスウェイを介して脂肪細胞肥大・インスリン抵抗性惹起を媒介していることが初めて明らかとなった(Nat. Genet. 30:221-226, 2002;特許出願済)。さらに ob/ob マウスの肥満・高血糖・高脂血症が、CBP のヘテロ欠損によって、レプチンが無い状態のまま野生型と同程度にまで改善されるのを初めて見出した。CBP による脂肪細胞肥大・インスリン抵抗性惹起の経路にはレプチン非依存性の極めて強力な経路も存在することが示唆された(投稿準備中)。

##### B.脂肪細胞の形質転換がメタボリックシンドロームを起こすメカニズム解明

①肥満、2型糖尿病ではアディポネクチン不足が存在しインスリン抵抗性が惹起されること、及びアディポネクチン補充はインスリン抵抗性を改善することを初めて明らかにしていたが(Nat.Med. 7:941-946, 2001;特許出願済)、アディポネクチンによる脂肪酸燃焼促進メカニズムの一つとして、アディポネクチンは AMP キナーゼ(Nat. Med. 8:1288-1295,2002;特許出願済)と PPAR $\alpha$  (J. Biol. Chem. 278:2461-2468, 2003;特許出願済)を活性化することを初めて明らかにした。

②アディポネクチンホモ欠損マウスはメタボリックシンドロームの主要徴候をすべて示すことより、アディポネクチンは生体内で抗メタボリックシンドローム因子として作用していることが初めて明らかとなった。さらに、アディポネクチンは血管壁において脂質取り込み・炎症を抑制するなどして直接に動脈硬化を抑制する作用を生体内で有することを遺伝子欠損マウス(J. Biol. Chem. 277: 25863-25866, 2002;特許出願済)及び過剰発現マウス(J. Biol. Chem. 278:2461-2468, 2003;特許出願済)を用いて初めて明らかにした。

③アディポネクチンの受容体の特異的結合を指標にした発現クローニング法にて世界で初めて同定した(Nature 423:762-769, 2003;特許出願済、一部特許取得済)。そして肥満においてはアディポネクチン受容体が低下し、アディポネクチン感受性低下が低下することを初めて明らかにした(J. Biol. Chem. 278:30817-30822, 2004;特許

出願済)。

④a. アデノウイルスを用いた肝臓での過剰発現の機能解析により、AdipoR1は AMP キナーゼの経路を AdipoR2 は PPAR $\alpha$  経路の活性化を介し、耐糖能障害を改善させることを初めて明らかにした。遺伝子欠損マウスの解析により、AdipoR1・R2 が生体内においてアディポネクチンの結合と作用に必須の受容体であり、糖・脂質代謝や炎症・酸化ストレスの制御に重要な役割を果たすことを世界で初めて明らかにした(Nat. Med. 13:332-339, 2007; 特許出願済)。

b. ケモカイン MCP-1 が脂肪において悪玉アディポカインの親玉として作用し、悪循環を引き起こし得ることを示した(J. Biol. Chem. 281:26602-26614, 2006)。

c. アディポネクチンとその受容体 AdipoR 情報伝達の低下がメタボリックシンドロームの病因として悪玉アディポカイン経路の活性化より上流に存在する可能性が示唆された。

以上より、唯一の善玉アディポカインであるアディポネクチン経路の低下がアディポカインネットワークの破綻を招いて、脂肪細胞の形質転換の「本質」としてメタボリックシンドロームを惹起していることが示唆された。従ってアディポネクチン経路をターゲットとした診断法及び治療法の開発が最も重要と考えられた。

### C. 脂肪細胞肥大が形質転換を惹起するメカニズム解明

脂肪細胞形質転換の転写レベルでのメカニズム解明とその制御-アディポネクチンの発現調節機構の解明-: 脂肪細胞が高脂肪食負荷などにより形質転換する時には、アディポネクチンなどのインスリン感受性ホルモンが協調的に減少し、TNF $\alpha$  やレジスチンなどのインスリン抵抗性惹起分子も協調的に増加することを見出した(J. Biol. Chem. 276:41245-41254, 2001)。肥大化脂肪細胞においてアディポネクチンの発現低下に関わるプロモーター領域を明らかとし、この領域に結合する新規転写因子の発現が肥大化脂肪細胞において減少することが、アディポネクチンの発現低下に関与していることを初めて示した(manuscript in preparation; 特許出願済)。

## [2] 脂肪細胞の肥大化・形質転換制御によるメタボリックシンドローム治療法の開発

### A. 脂肪細胞肥大化の抑制による新規治療法の開発

PPAR $\gamma$  の部分的阻害剤は脂肪細胞形質転換の抑制により、新規の抗肥満・抗糖尿病作用薬となりうることを初めて明らかにした(J. Clin. Invest. 108:1001-1013, 2001)。

### B. 脂肪細胞形質転換の内容に立脚した治療法の開発

① アディポネクチン高活性型多量体の同定: 高分子量アディポネクチンを特異的に形成出来なくなる変異を有するヒトが、糖尿病になることを初めて見出した(J. Biol. Chem. 278:40352-40363, 2003)。さらに肥満・インスリン抵抗性においては、この高分子量のアディポネクチンが特に低下すること、PPAR $\gamma$  活性化剤がこの高分子量のアディポネクチンを増加させることを初めて見出した(Diabetes 54:3358-3370, 2005)。さらに PPAR $\gamma$  活性化剤のインスリン抵抗性改善作用は、アディポネクチン依存性・非依存性両方の経路を介して作用を発揮していることを初めて示した(J. Biol. Chem., 281: 8748-8755, 2006)。

② PPAR $\alpha$  作動薬は肥満で低下したアディポネクチン受容体を増加させることを初めて明らかにした(Diabetes 54:3358-3370, 2005)。

③ アディポネクチン受容体作動物質の同定: 野菜・果物に含まれるオスモチンが骨格筋細胞において AdipoR を介して AMP キナーゼを活性化することを初めて明らかにした(Molecular Cell 17: 171-180, 2005; 特許出願中)。

以上が門脇グループを中心にして各サブグループと共同して行われた研究の内容及び得られた成果である。さらに福山グループでは、S1P/SREBP1c のパスウェイが脂肪細胞分化に重要であること、RXR 活性化剤が形質

転換した肥大脂肪細胞の除去に有用であることを明らかにしている。赤沼グループでは、IRS/Akt・PKC $\lambda$ のパスウェイが脂肪細胞分化に重要であること、IKK $\beta$ 阻害剤がインスリン抵抗性改善に有用であることを明らかにしている。また岩倉グループでは、PPAR $\gamma$ 活性化による脂肪細胞への脂質取り込みに apoE を介した VLDLR による血中の VLDL の取り込みが重要な役割を果たすことを明らかにしている。

#### 4. 事後評価結果

##### 4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

いわゆるメタボリックシンドロームの主要要因である脂肪細胞の肥大化は、細胞生物学的に言えば脂肪細胞の脱分化による形質転換がその引きがねとなっている。本研究グループは、脂肪細胞の発生分化再生の機構を支配する分子制御メカニズムを明らかにする上で、世界的なレベルでも高い評価を受ける重要な貢献を行った。特に、CBP、アディポネクチンおよびその受容体などの主要な遺伝子のノックアウトマウスを作成してそのホモ接合体およびヘテロ接合体マウスの症状、チップアッセイによる関連遺伝子の発現変化の解析などの結果から、脂肪細胞の分化・脱分化に関する分子回路を明らかにした。また、その鍵分子であるアディポネクチンの受容体のクローニングおよびそのノックアウトマウスを解析した成果はこの分野の飛躍的発展に貢献したと評価できる。さらに、これらの知見を創薬につなげるべく努めた成果は、既に野菜や果物に含まれる物質がアディポネクチン受容体を介して働くことを示す成果につながっており、臨床応用に結びつく端緒を得たと言っても過言ではないステージに到達している。本研究の成果は、Nature, Nat. Med., Nature Genetics, J. Biol. Chem. など評価が高く読者層も広いジャーナルに発表されるとともに、多数の高名な臨床研究誌に報告されている。また創薬につながり得る発見についての特許も申請されている。

##### 4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

本研究は、臨床医学の現場からメタボリックシンドロームの病態を明かにし、その治療につながる分子機構の解明を目指した研究であり、その戦略目標は明確で適切であった。また、ともすると臨床に密着する研究はその性格上、基礎科学研究者の立場から見るともの足りないという場合がままあるが、本研究の成果は基礎科学の立場から見ても十分に高いレベルに達しており、また臨床応用も視野に入る段階に達している。発生分化再生研究の成果が社会的にも臨床医学にも貢献できることを示すものであったと高く評価できる。ミレニウムプロジェクトとして始まった本領域の研究の中で、臨床応用にまで最も近付くことが出来た研究であったと言えよう。

##### 4-3. その他の特記事項(受賞歴など)

門脇 孝:持田記念学術賞 (平成 14 年 10 月 31 日)

「糖尿病の遺伝素因と分子機構の解明とそれに立脚した根本的治療法の開発」 持田記念医学薬学振興財団

門脇 孝:日本糖尿病学会学会賞(ハーゲドーン賞)(平成 16 年 5 月 13 日)

「2型糖尿病の遺伝因子と分子機構」 日本糖尿病学会

門脇 孝:高峰記念三共賞 (平成 16 年 12 月 23 日)

「2型糖尿病の分子機構の解明」 財団法人三共生命科学研究振興財団