

# 核内受容体コファクターによる脂肪形成の制御

亀井 康富

## 研究のねらい

核内受容体はステロイドや脂溶性ビタミンをリガンドとする転写因子である。核内受容体は複数のコファクターと蛋白質—蛋白質相互作用し、機能している。本研究者は、さきがけ研究21において、「環境の変化に応答してコファクター蛋白質の発現量の変動し、生体外部あるいは内部の環境に適応するシステム」を仮説モデルとして提言した。そして、1)コファクターPGC1 $\beta$ を筋肉等で過剰発現するトランスジェニックマウス(「PGC1 $\beta$  マウス」)の表現型を解析する。2)PGC1 $\beta$ 以外にも刺激誘導性のコファクターが存在し機能しているかどうかを検討する、ことを研究の進め方の骨子とした。

## 研究成果

### 1)PGC1 $\beta$ について

「PGC1 $\beta$  マウス」は餌をよく食べるがやせていた(「やせの大食い」であった)。また「PGC1 $\beta$  マウス」のエネルギー消費量(酸素消費量)は増大していた。筋肉はエネルギー消費に重要な組織である。「PGC1 $\beta$  マウス」の筋肉における遺伝子発現変化をマイクロアレイ法により網羅的に解析した。その結果、コファクターPGC1 $\beta$ の発現量増加により、核内オーファン受容体 ERR を介して、エネルギー消費に関わる一群の遺伝子が活性化され、代謝の変動が起こっていることが明らかになった(図1、図2)<sup>7)</sup>。

### 2)FOXO1について

コファクターFOXO1がエネルギー欠乏状態のマウスの骨格筋(絶食、ストレプトゾトシンによる糖尿病)で顕著に発現増加することを見出した<sup>3)</sup>。骨格筋におけるFOXO1の役割を理解するため、骨格筋で特異的にFOXO1を生理的な範囲で過剰発現するトランスジェニックマウス(「FOXO1 マウス」)を作成した。「FOXO1 マウス」は野生型のコントロールマウスに比べ体重が少なく、骨格筋の量が減少しており、また筋肉が白色化していた(図3、4)。FOXO1は骨格筋の量と赤筋繊維の遺伝子発現を負に制御し、廃用性筋萎縮/アトロフィーをひき起こすことが示唆された<sup>4)</sup>。

図 1

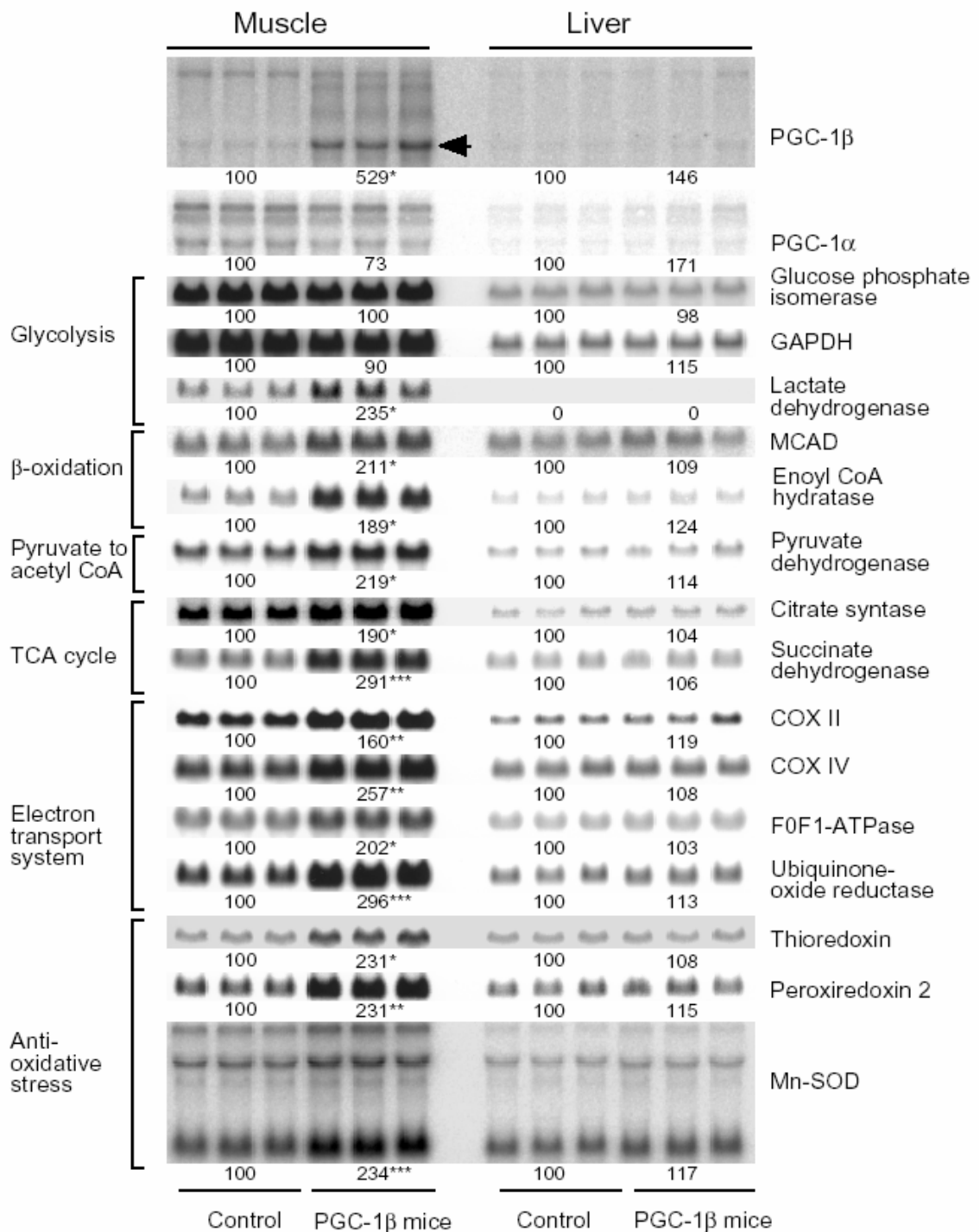


図1 PGC1β マウスの筋肉および肝臓における遺伝子発現

PGC1β マウスの筋肉および肝臓でのエネルギー代謝に関する遺伝子発現をノーザンブロット法で調べた。トランスジーンが発現している筋肉では脂肪酸β酸化、TCA回路、電子伝達系などの一群の遺伝子発現が増大していた。トランスジーンが発現していない肝臓では変動は見られない。

図2

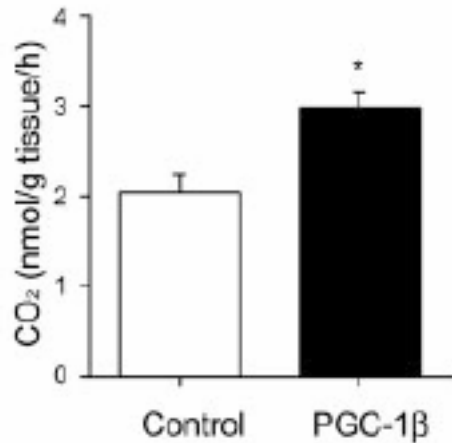


図2 PGC1β マウスの筋肉における脂肪酸β酸化活性  
PGC1β マウスの筋肉では、脂肪酸のβ酸化活性が約 1.5 倍に上昇していた。  
トランスジーンが発現していない肝臓では変動は見られなかった。



図3 筋肉(脚部)を解剖した写真。FOXO1 マウスの筋肉は大きさが小さく、色が薄くなっていた。

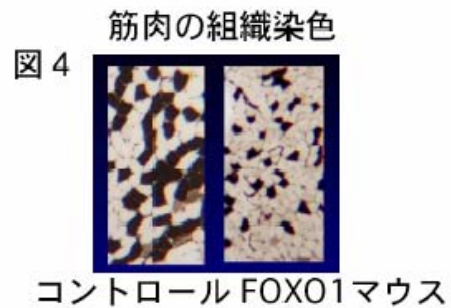
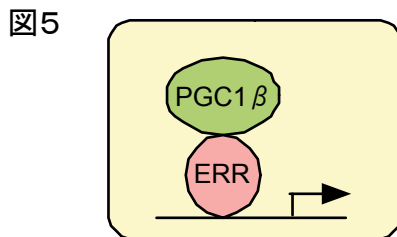
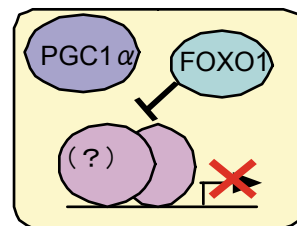


図4 筋肉の断面の ATPase 組織染色。濃い色に染まっている部分が赤筋である。左右の顕微鏡写真の倍率は同じである。FOXO1 マウスは筋繊維が細くなっており、また赤筋の割合が減少している。



エネルギー消費活性化(肥満抑制)



廃用性筋萎縮・赤筋減少

図5 PGC1β は骨格筋で核内受容体 ERR を活性化し、エネルギー消費に関わる遺伝子群を活性化する。その結果、肥満の発症が抑えられた。また FOXO1 の発現増加により筋肉の廃用性筋萎縮、赤筋減少が生じる。PGC1α は赤筋形成を促進することが報告されている。FOXO1 は核内受容体の活性を負に制御するコファクターであることから、PGC1α+核内受容体(現時点では特定されていない)による赤筋形成を抑制すると想定している。

## 今後の展開

さきがけ21の研究を通じて、当初の仮説モデルを主に骨格筋で例証することができた。骨格筋はエネルギー消費、運動、糖代謝等に重要な役割を果たす器官である。本研究で得られた成果を手がかりに、さらに詳しい機序の解析を行ない、生活習慣病(肥満・糖尿病)や筋機能の低下に対する薬剤の開発に結びつくように今後研究を発展させたい。

## 研究成果リスト

### (1)原著論文

1. Takahashi, N., Kawada, T., Yamamoto, T. Gotoh, T., Taimatsu, A., Yokohama, K., Kamei, Y., and Fushiki, T.: Overexpression and ribozyme-mediated targeting of transcriptional coactivators, CBP and p300, revealed their indispensable roles in adipocyte differentiation through the regulation of PPAR-gamma. *J. Biol. Chem.* 277, 16906-16912, 2002
2. Ikeda, S., Miyazaki, H., Nakatani, T., Kai, Y., Kamei, Y., Miura, S., Tsumoyama-Kasaoka, N. and Ezaki, O.: Up-regulation of SREBP-1c and lipogenic genes in skeletal muscles after exercise training. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 296, 395-400, 2002
3. Kamei, Y., Mizukami, J., Miura, S., Suzuki, M., Takahashi, N., Kawada, T. Taniguchi, T. and Ezaki, O.: A forkhead transcription factor FKHR up-regulates lipoprotein lipase expression in skeletal muscle. *FEBS Lett.* 536, 232-236, 2003
4. Kamei, Y., Miura, S., Suzuki, M., Kai, Y., Mizukami, J., Taniguchi, T., Mochida, K., Hata, T., Matsuda, J. Aburatani, H., Nishino, I. and Ezaki, O.: Skeletal muscle FOXO1 (FKHR)-transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated type I (slow twitch / red muscle) fiber genes. *J. Biol. Chem.* 279, 41114-41123, 2004
5. Hirabayashi, M., Ijiri, D., Kamei, Y., Tajima, A., and Kanai, Y.: Transformation of skeletal muscle from fast to slow-twitch during acquisition of cold tolerance in the chick. *Endocrinol.* 146, 399-405, 2005
6. Takahashi, M., Kamei, Y. and Ezaki, O.: Mest/Peg1 imprinted gene enlarges adipocytes and is a marker of adipocyte size. *Am. J. Physiol.* 288, E117-124, 2005
7. Kamei, Y., Suzuki, M., Miyazaki, H., Tsuboyama-Kasaoka, N., Wu, J., Ishimi, Y., and Ezaki, O.: Ovariectomy in mice decreases lipid metabolism-related gene expression in adipose tissue and skeletal muscle with increased body fat. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* (in press)
8. Kamei, Y., Htay Lwin, Saito, K., Yokoyama, T., Yoshiike, N., Ezaki, O. and Tanaka, H.: The 2.3 genotype of ESRRA23, a 23-bp sequence in the 5' -flanking region of the ERR1 gene, is associated with a higher body mass index than the 2.2 genotype. *Obesity Research* (in press)

## (2)特許出願

研究期間累積件数:2件

亀井康富:「糖尿病改善薬をスクリーニングする方法」(特願 2002-375432, 2002/12/25)

亀井康富:「骨格筋の組成および量を改善する薬剤をスクリーニングする方法」(特願 2004-73806, 2004/3/16)

## (3)その他の成果

[招待講演等]

9. 亀井康富: 核内ホルモン受容体のコファクター。 広島大学大学院生物圏科学研究科セミナー (2002年9月20日)
10. 亀井康富: 脂肪細胞形成における核内受容体コファクターの役割。 日大阪大学蛋白質研究所セミナー(2002年11月28日)
11. 亀井康富: 遺伝子の発現制御と生活習慣病。 生化学若手研究者の会(第43回夏の学校;2003年8月9日)
12. Yasutomi Kamei, Shinji Miura & Osamu Ezaki: FOXO1 in Skeletal muscle. The 6<sup>th</sup> Insulin action symposium(2004年9月25日)
13. 亀井康富: 生活習慣病に関わる遺伝子発現調節。 京都大学大学院農学研究科セミナー (2004年9月24日)
14. 亀井康富: PGC1(PPAR $\gamma$ コファクター1)関連分子の機能。 東京大学先端科学技術研究センターセミナー(2002年12月20日)
15. 亀井康富、三浦進司、江崎治: 骨格筋における FOXO1 の発現増加は、筋量(赤筋)の現象をひき起こす。 第27回日本分子生物学会年会ワークショップ(2004年12月10日)
16. 亀井康富: 生活習慣病発症・予防における骨格筋での核内受容体コファクターの機能。 東京大学医科学研究所セミナー(2005年2月22日)
17. 亀井康富: 生活習慣病の発症および予防における骨格筋の核内受容体コファクターの役割。 国立精神・神経センター神経研究所セミナー(2005年3月11日)

[総説]

18. 江崎治、亀井康富: 老化と運動器 日本医師会雑誌(日本医師会)132, 977-979, 2004
19. 亀井康富、垣塚彰: 肥満のモデル動物 現代医療(現代医療社)36, 1181-1886, 2004
20. 江崎治、三浦進司、亀井康富: 運動による筋肉の赤筋化、運動不足による白筋化機序。 カレントセラピー(ライフメディコム東京)(印刷中)
21. 亀井康富: 遺伝子組み換え動物。 遺伝子工学の基礎(昭晃堂)(印刷中)