

研究テーマ

新規遊離脂肪酸受容体GPR120の生理・病態機能解明と創薬に関する研究

1. はじめに 緒言 目的 背景 序論

近年、遊離脂肪酸（短鎖、中鎖、長鎖）を天然リガンドとする受容体群が見出され、“遊離脂肪酸受容体”という概念が確立されつつある。すなわち、遊離脂肪酸受容体群の発見により従来の脂肪酸は“エネルギー源”という概念に“シグナル伝達物質”でもあるという新たな認識が加わった。更に、見出されてきた各脂肪酸受容体はそれぞれリガンド、組織分布の特徴が際立って異なることから、各受容体は異なる生理機能を司っていることが想定されている。中でも辻本等が発見したGPR120 (Nature Med. 11:90-94, 2005) は、腸管に豊富に局在しており、リガンドである脂肪酸が主として食事性であることから、“外界と生体ホメオスタシスとのコミュニケーション”という観点からも、その生理、病態における役割が注目されている。本研究ではGPR120受容体に関して研究グループが既に有する世界に先行する研究実績、豊富な各種in vitro, in vivoの実験試料を最大限活かし、この新規遊離脂肪酸受容体GPR120を介するGLP-1分泌機構に関して、生理、病態における機能を解明し、更にこの受容体を分子標的とする新たな治療薬創成の基盤を構築することを目的としている。

2. 方法

・ GPR120ノックアウトマウスを用いた表現型解析

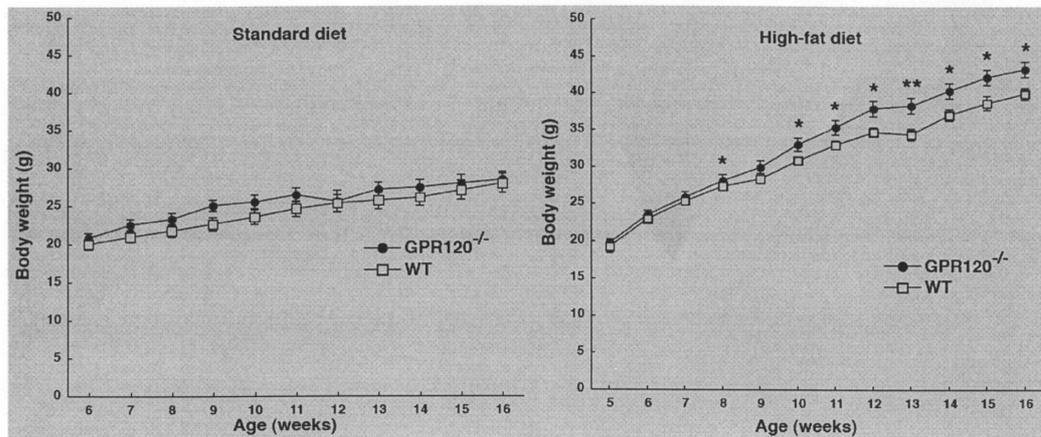
動物: GPR120 受容体の生体内での機能解析を目的として、GPR120 をノックアウトしたマウスを gene targeting 法を用いて作製した。

表現型解析: GPR120 は脂肪酸の受容体であるため、代謝系に影響することが想定された。そこで、まず通常の給餌状態での体重を測定して野生型と比較した。また、野生型及び GPR120 ノックアウトマウスに対して高脂肪食を負荷し、その状態での体重の推移を比較した。更に、GPR120 の発現が以前報告されている白色脂肪組織について、解剖をおこない組織重量の測定を行った。更に、白色脂肪組織に加え、GPR120 が発現していることが既知である肺を用いて組織切片を作成した。これらの組織切片を用いてヘマトキシリン・エオシン染色法及び組織免疫染色法で染色し、観察した。

3. 結果

GPR120 ノックアウトマウス表現型

GPR120 ノックアウトマウスの体重を、通常食給餌時と高脂肪食給餌時において比較した。生後 5 週間から 16 週間までの体重の推移を比較したところ、通常食を給餌している状態では野生型と GPR120 ノックアウトマウスの間に有意な差は観察されなかった。しかし、高脂肪食を給餌して同様に比較したところ、野生型と比較して、GPR120 ノックアウトマウスでは顕著かつ有意な体重の増加が認められた。

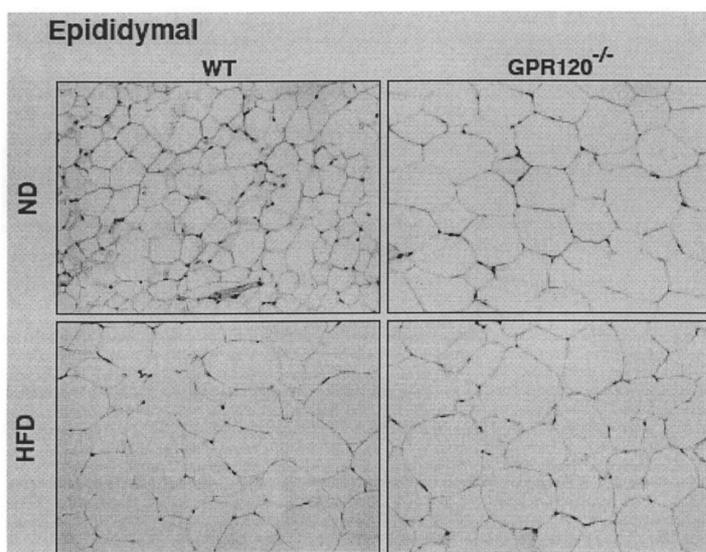


(A) 野生型及び GPR120 ノックアウトマウスの体重推移

GPR120 ノックアウトマウスは野生型に比較して体重が増加する傾向であることから、この現象に対して GPR120 が関与していると考えた。そこで、GPR120 の発現が確認されている白色脂肪組織について高脂肪食給餌状態の野生型及び GPR120 ノックアウトマウスから解剖により単離し、その重量を比較したところ、精巣周囲の白色脂肪組織について、野生型に比較して顕著かつ有意な重量の増加が見られた。

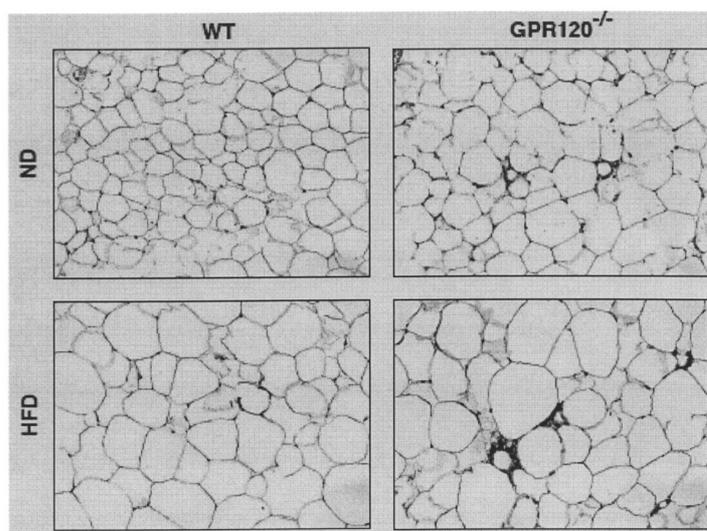
(B) 高脂肪食負荷時の白色脂肪組織重量

重量が増加していた白色脂肪組織について、細胞レベルでの変化をより詳細に調べるため、組織切片を作製し、ヘマトキシリン・エオシン染色法で染色した後観察した。GPR120 ノックアウトマウスの脂肪細胞の組織像を野生型のものと比較したところ、脂肪細胞が顕著に肥大していることを見出した。



(C) 精巣周囲白色脂肪組織像

また、肥満による炎症時に脂肪組織に対して浸潤することが知られているマクロファージについて、組織免疫染色を行って染色した。高脂肪食給餌時の GPR120 ノックアウトマウスでは野生型に比較してより多くのマクロファージが浸潤し、相対的に高い炎症状態を呈していることを見出した。



以上の白色脂肪組織での解析から、GPR120 ノックアウトマウスでは野生型に比較して炎症状態が増悪し、脂肪細胞の肥大と組織の重量増加が起こった結果として体重が増加した肥満状態を呈していると考えられる。

4. 考察 まとめ

GPR120 は中鎖鎖遊離脂肪酸をリガンドとする GPCR であり、その生理機能は現在判明している腸管からの GLP-1 分泌促進だけでなく、脂質代謝調節など多岐に渡ると推定される。特に、白色脂肪細胞や肺における GPR120 の発現は確認されていたものの、その生理機能はこれまで解明されていなかった。今回我々は GPR120 ノックアウトマウスの白色脂肪組織と肺について組織レベル及び細胞レベルで観察し、野生型と比較した。その結果、GPR120 ノックアウトマウスの白色脂肪組織では野生型と比較して炎症状態が亢進しており、脂肪細胞が肥大していることを見出した。その結果、脂肪組織そのものの重量が増加し、個体レベルでは体重が増加した肥満状態を呈すると考えられる。これらの知見と、GPR120 が脂肪酸の受容体であることから、白色脂肪組織における GPR120 が体内の脂肪量や代謝の制御に対して重要な役割を果たしていること示唆される。以上のように、GPR120 のノックアウトマウスの表現型を多角的に解析することによって、GPR120 の新たな生理機能及び病態との関連が明らかになるものと考えられる。今後は GPR120 ノックアウトマウスの表現型を更に解析し、遺伝子発現変動の情報を合わせ、そのメカニズムを明らかにする。特に他の代謝疾患・糖尿病関連遺伝子パスウェイとの関係を検討するとともに、近年特に注目されている他の脂肪酸受容体 GPR43 を含めて、糖尿病・代謝疾患における脂肪酸受容体ファミリーの機能と創薬標的としての評価を行う。

5. 発表論文、参考文献

1) Hirasawa A, Hara T, Katsuma S, Adachi T, Tsujimoto G.

Free fatty acid receptors and drug discovery.

Biol Pharm Bull. 31: 1847-1851, 2008.

2) Hara T, Hirasawa A, Sun Q, Sadakane K, Itsubo C, Iga T, Adachi T, Koshimizu TA, Hashimoto T, Asakawa Y, Tsujimoto G.

Novel selective ligands for free fatty acid receptors GPR120 and GPR40.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 380: 247-255, 2009.

3) Miyauchi S, Hirasawa A, Iga T, Liu N, Itsubo C, Sadakane K, Hara T, Tsujimoto G.

Distribution and regulation of protein expression of the free fatty acid receptor GPR120.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 379: 427-34, 2009.