



## (2) SerpinA1 の生体における白色および褐色脂肪組織に及ぼす影響

生体における SerpinA1 の白色および褐色脂肪組織に及ぼす影響を解析するため、肝臓特異的に SerpinA1 を過剰発現するトランスジェニックマウス

(SerpinA1Tg マウス) を作製した。このマウスでは、褐色脂肪組織および白色脂肪組織における UCP1 の発現が増加し、また、p38 MAP キナーゼのリン酸化が増加していることが確認された。これらの結果より、SerpinA1 が白色脂肪のベージュ化と褐色脂肪の活性化を促進することが示された

(図2)。そして低温環境 (4 °C) に曝露すると、SerpinA1Tg マウスは対照群に比較して体温を維持する能力が向上し、肩甲間部の褐色脂肪組織の熱産生が亢進していることが確認された (図3)。また、代謝ケージによる解析では、酸素消費量 (VO<sub>2</sub>) の増加が観察され、エネルギー消費が亢進していることが示された。さらに、

SerpinA1Tg マウスは高脂肪食負荷による体重増加が抑制され、耐糖能およびインスリン感受性が改善されていることが確認された。一方で、CRISPR-Cas9 技術を用いて SerpinA1 を全身欠損させた SerpinA1KO マウスでは、褐色脂肪および白色脂肪の UCP1 発現が顕著に低下し、寒冷ストレス (4 °C) に対する耐性も著しく低下し、肩甲間部の褐色脂肪組織の熱産生の低下が観察された。これらのマウスではエネルギー消費が減少していて、高脂肪食負荷時に脂肪組織の肥大化およびインスリン抵抗性が増悪していた。これらの結果から、SerpinA1 は脂肪組織のエネルギー代謝を制御する重要な因子 (ヘパトカイン) であり、その作用低下が、肥満や糖尿病の進行を助長する可能性が示唆された。

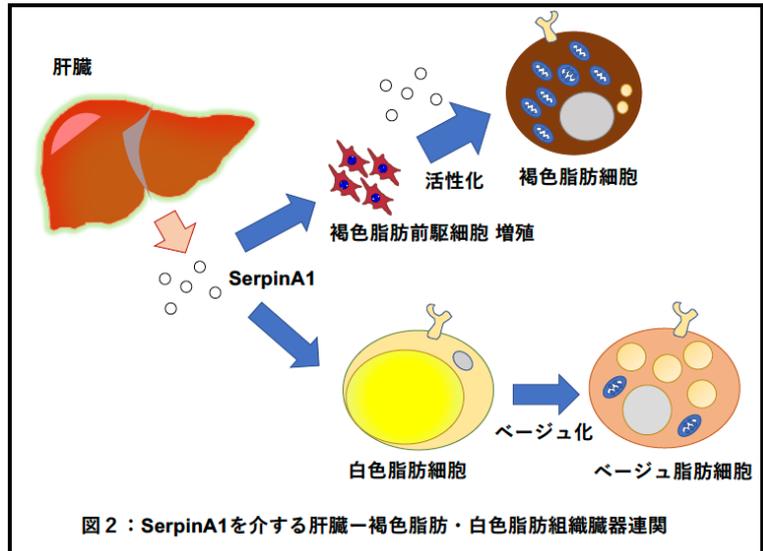


図2 : SerpinA1を介する肝臓-褐色脂肪・白色脂肪組織臓器連関

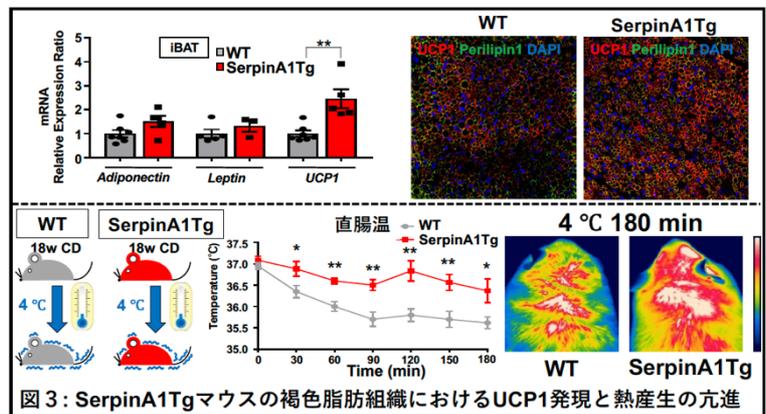


図3 : SerpinA1Tgマウスの褐色脂肪組織におけるUCP1発現と熱産生の亢進

## (3) SerpinA1 の褐色脂肪組織への作用メカニズム

SerpinA1 はセリンプロテアーゼインヒビターであるため、多因子的な経路に作用する可能性がある。このことから、実際に褐色脂肪細胞活性化に直接作用することを実証するのは難しいのではないかと懸念した。そこで、SerpinA1 が褐色脂肪前駆細胞の増殖およびミトコンドリア活性を直接的に調節することを検証するため、思い切って免疫沈降および質量分析法 (LC-MS/MS) を用いて SerpinA1 との相互作用タンパクを網羅的に解析することにした。その結果、膜貫通型チロシンキナーゼ受容体のスーパーファミリーに属する EphB2 が主要な結合分子として同定された。EphB2 は、FAK および Erk1/2 シグナル伝達経路を活性化することにより、細胞増殖やシグナル伝達を調節することが報告されている。EphB2 が、SerpinA1 による褐色脂肪前駆細胞の増殖作用に関与しているのかどうかを調べるため、CRISPR-Cas9 技術を用いて EphB2 を欠損させた褐色脂肪前駆細胞 (EphB2-KO) を作製したところ、EphB2-KO 細胞では、SerpinA1 による増殖促進効果が消失しており、また FAK および Erk1/2 のリン酸化誘導が観察されなかった。このことから EphB2 が SerpinA1 による褐色脂肪前駆細胞の増殖シグナルに必須であることが示された。さらに、SerpinA1 添加処理による EphB2 依存的な UCP1 発現調節を検討するため、EphB2-KO 細胞を用いて褐色脂肪細胞の分化を誘導してみた。その結果、Oil Red O 染色や脂肪分化マーカー (Adiponectin, Leptin, PPAR $\gamma$ ) の発現には影響が見られなかったものの、UCP1 の発現が顕著に低下していた。そして、SerpinA1 による UCP1 発現の増加が EphB2-KO 細胞では観察されなかった。このことから SerpinA1 が EphB2 を介して UCP1 発現を調節していることが示された。そのことを裏付けるように Seahorse XF アナライザーを用いた酸素消費率 (OCR) の測定を行うと、EphB2-KO 細胞で最大呼吸能および予備呼吸能が著しく低下し、基礎呼吸および ATP 産生も減少傾向を示した。これらの結果は、EphB2 が SerpinA1 による脂肪細胞褐色化およびエネルギー代謝の重要な調節因子であることが明らかとなった。

#### (4)まとめ

今回の研究では、Serpina1が新たに代謝疾患、特に褐色脂肪組織の活性化を介したエネルギー代謝調節に重要な役割を果たすことが明らかになった（**Nat. Commun.** 2024:発表論文1）。さらに、Serpina1は他の幅広い病態への応用可能も検討されている。例えば、抗炎症作用を活かして心血管疾患、さらには全身性エリテマトーデス（SLE）やCOVID-19といった免疫疾患への適応が期待されている。前臨床モデルでは、心筋梗塞後の心臓損傷軽減効果も示されている。このようにSerpina1には多様な作用があると考えられるが、それぞれの臓器における分子標的は未解明であった。今後の研究では、Serpina1を基盤とした治療法の実用化に向け、基礎から臨床まで一貫した取り組みが求められる。Serpina1が医療分野における革新的な治療標的として広く応用されるものと期待される。

#### 発表論文

1. Okagawa S, Sakaguchi M\*, Okubo Y, et al. Hepatic SerpinA1 improves energy and glucose metabolism through regulation of preadipocyte proliferation and UCP1 expression. *Nat Commun.* 15(1): 9585. 2024.

(\*Corresponding Author)