

脂肪細胞ベージュ化を制御する新規機能性脂質の同定

東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 健康環境医工学部門
佐藤 弘泰

1. はじめに

現在、肥満は増加の一途をたどり、今やBMI 25kg/m²以上の人口が世界の3分の1を占める。肥満は糖尿病、脂質代謝異常症、高血圧など代謝性疾患を通じて動脈硬化性疾患をもたらし、患者の生命や生活予後を脅かす。肥満の形成は、食事摂取や吸収の増加とエネルギー消費低下のバランスに依存する。肥満の病態を形成する脂肪細胞には、皮下脂肪や内臓脂肪などの白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の2種類が存在する。白色脂肪細胞は過剰なエネルギーを脂肪として蓄え、褐色脂肪細胞はミトコンドリアの脱共役蛋白質UCP1を介して蓄積されたエネルギーを熱へと変換する。近年これに加えて、白色脂肪組織中に褐色脂肪細胞と同様の応答性を示す褐色様脂肪細胞（ベージュ脂肪細胞）が誘導されることが明らかになった¹⁾。従来、ヒト成人には褐色脂肪細胞は存在しないと言われていたが、ベージュ脂肪細胞の発見はヒト成人においても褐色様脂肪組織を増やすことができる事を示唆しており、白色脂肪細胞のベージュ細胞への分化誘導は肥満症や糖尿病の新規かつ根本的な治療方法として注目されている。したがって、白色脂肪細胞のベージュ化を規定する因子の同定とその作用機序の解明は重要な課題である。これまでに様々なベージュ化調節因子が同定されており、その中には機能性脂質が含まれる。しかしながら、ベージュ化のプロセスにおいて機能性脂質が動員される分子機構は十分に理解されていない。脂肪細胞のベージュ化を誘導することが知られている寒冷刺激した脂肪組織において、2つの細胞外リン脂質代謝酵素「sPLA₂-IID」、「sPLA₂-IIE」の発現が変動することを見出した。このことは、この2種類のアイソザイムが脂肪細胞のベージュ化の制御に影響を及ぼす可能性が想定される。本研究では、脂肪細胞のベージュ化により発現変動する2つのアイソザイム「sPLA₂-IID」、「sPLA₂-IIE」の欠損マウス系統に焦点を絞り、sPLA₂群による代謝調節の新しいメカニズムの解明を試みる。すなわち、脂肪細胞のベージュ化との関連が示唆される2種類のsPLA₂に着目し、脂肪組織のベージュ化において各sPLA₂を起点として動員される機能性脂質とそれによる代謝の新規調節機構を解明することを目的とする。

2. 方法および結果

2-1. sPLA₂-IIDはM2マクロファージに、sPLA₂-IIEはベージュ脂肪細胞に分布する

白色脂肪細胞のベージュ化にともない発現の変動する脂質代謝酵素を一括して同定する目的で、Thermoneutral (30°C) で7日間飼育したものと、30°Cで2日間順化させた後、低温下 (4°C) で5日間飼育したマウスの間で皮下脂肪組織のマイクロアレイを行った。その結果、リン脂質代謝酵素のうちsPLA₂-IIDは寒冷刺激により皮下脂肪組織で発現が著しく減少するのに対し、sPLA₂-IIEは著しく発現誘導される遺伝子として捉えた。sPLA₂-IIDはThermoneutralの白色脂肪組織に高発現しており、抗炎症性M2マクロファージに分布していた。sPLA₂-IIEは脂肪細胞に分布しており、マウスの鼠径部皮下脂肪組織より採取した前駆脂肪細胞をベージュ脂肪細胞へ分化誘導させるとsPLA₂-IIEの発現が顕著に増加した。このことからsPLA₂-IIEはベージュ脂肪細胞に分布していることがわかった。

2-2-1. *Pla2g2d*欠損マウスでは白色脂肪組織のベージュ化が抑制される

全身性およびマクロファージ特異的*Pla2g2d*欠損マウスでは食事条件によらずエネルギー消費の減少が見られた。エネルギー消費の増加の要因の一つとして白色脂肪細胞のベージュ化がある²⁾。そこで、脂肪細胞のベージュ化が促進されるβ3アドレナリン受容体アゴニスト (CL316, 243) 投与すると、*Pla2g2d*欠損マウスの皮下脂肪では対照マウスと比較して*Ucp1*や*Cidea*などの熱産生関連遺伝子の発現誘導が有意に減少した。また、*Pla2g2d*欠損マウスを低温 (4 °C) 下に置くと、β3アゴニスト投与と同様に*Ucp1*, *Cidea*の発現誘導が有意に減少した。さらに、マクロファージ特異的*Pla2g2d*欠損マウスについても全身性の*Pla2g2d*欠損マウスと同様に、β3アドレナリン受容体アゴニスト投与および低温下において、脂肪組織における*Ucp1*の発現誘導が抑えられた。*Ucp1*の発現誘導の減少と合致して、*Pla2g2d*欠損マウスの低温下での直腸体温は対照マウスと比較して有意に低下した。また、低温にさらした対照マウスでは組織学的に皮下脂肪組織内にUCP1陽性の多房性脂肪細胞、すなわちベージュ脂肪細胞が多数出現したが、欠損マウスではこれがほとんど認められなかった。以上のことから、sPLA₂-IIDの欠損により白色脂肪細胞のベージュ化が抑えられてエネルギー消費が減少すると推察される。

2-2-2. *Pla2g2d*欠損マウスの脂肪組織では高度不飽和脂肪酸が減少する

sPLA₂-IIDが動員する脂質代謝物を同定するために、脂肪組織のリピドミクスを行った。*Pla2g2d*欠損マウスでは対照マウスと比較して、脂肪組織中の高度不飽和脂肪酸 (PUFA) が減少していた。この脂肪酸選択性は、これまでに明らかとなっているsPLA₂-IIDの基質特異性と一致していた³⁾。一方、PUFAの代謝産物 (プロスタグランジン、レゾルビン、プロテクチンなど) については、*Pla2g2d*欠損マウスと対照マウスの間で有意な差は認められなかった。このことから、PUFAの減少そのものがsPLA₂-IID欠損の表現型の要因となっているものと考えられた。

2-2-3. ω3脂肪酸の補充により*Pla2g2d*欠損マウス脂肪組織の*Ucp1*発現が回復する

*Pla2g2d*欠損マウスにω3脂肪酸を補充すると、表現型がレスキューされるか確かめた。Control dietを与えた群では、*Pla2g2d*欠損マウスの体重は対照マウスより有意に増加したが、ω3 rich dietを与えた群は体重が増加しにくく、*Pla2g2d*欠損マウスと対照マウスの間で差が見られなくなった。さらに、Control diet群の皮下脂肪組織ではβ3アゴニストの投与により*Ucp1*発現が*Pla2g2d*欠損マウスで有意に減少した。しかしながら、ω3 rich dietを与えると*Ucp1*が誘導され、*Pla2g2d*欠損マウスと対照マウスの間で差がなくなった。このことから、sPLA₂-IID欠損のフェノタイプはω3脂肪酸の補充によりレスキューされることが確かめられた。

2-3-1. *Pla2g2e*欠損マウスでは白色脂肪組織のベージュ化が抑制される

UCP1の免疫組織染色の結果、寒冷刺激した*Pla2g2e*欠損マウスでは対照マウスと比べて皮下脂肪組織にUCP1陽性のベージュ脂肪細胞がほとんど見られなかった。それと合致して、寒冷刺激した*Pla2g2e*欠損マウスの皮下脂肪組織の*Ucp1*発現が対照マウスより有意に減少していた。このことからsPLA₂-IIEも脂肪細胞のベージュ化に関わることがわかった。

2-3-2. 寒冷刺激した*Pla2g2e*欠損マウスの皮下脂肪組織ではPUFAおよびPUFA代謝物が減少する

sPLA₂-IIEの下流で動く脂質代謝物を同定するために、寒冷刺激1日の脂肪組織のリピドミクスを行った。その結果、寒冷刺激した*Pla2g2e*欠損マウスでは対照マウスと比較して、脂肪組織中のPUFAが減少していた。さらにPUFAの代謝産物については、脂肪細胞のベージュ化促進因子である12, 13-diHOME (リノール酸代謝物) や、EPA代謝物、DHA代謝物が*Pla2g2e*欠損マウスで減少していた。このことから、PUFAやその代謝物の減少が*Pla2g2e*欠損マウスの表現型の要因となっているものと考えられた。

3. 考察

本研究により、sPLA₂-IIDおよびsPLA₂-IIEが脂肪細胞のベージュ化の新規制御因子であることが明らかとなった。sPLA₂-IIDは正常時の脂肪組織においてω3高度不飽和脂肪酸（PUFA）を動員し、脂肪酸を認識する受容体であるGPR120を介して脂肪細胞のベージュ化を促進してエネルギー消費の亢進に寄与する。sPLA₂-IIEはベージュ脂肪細胞に誘導され、PUFAを動員し、PUFAそのものもしくはPUFAの代謝物が脂肪細胞のベージュ化をさらに促進するものと考えられる。また、sPLA₂-IIEがリポタンパク質の微量リン脂質（PS, PE）を脂肪酸非特異的に分解することを見出している⁴⁾。このことから、sPLA₂-IIEが細胞外微粒子（リポタンパク質やエクソソーム）を分解し、產生されるリゾリン脂質（LysoPS, LysoPE）が脂肪細胞のベージュ化の促進に関わっている可能性が想定される。今後は、今回変化のあった脂肪酸代謝物に加えてリゾリン脂質が実際に脂肪細胞のベージュ化を制御するか検証する予定である。

4. 参考文献

- 1) Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, Khandekar M, Virtanen KA, Nuutila P, Schaart G, Huang K, Tu H, van Marken Lichtenbelt WD, Hoeks J, Enerbäck S, Schrauwen P, Spiegelman BM. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* **150**, 366–76 (2012).
- 2) Kajimura S, Spiegelman BM, Seale P. Brown and beige fat: physiological roles beyond heat generation. *Cell Metab* **22**, 546–559 (2015).
- 3) Miki Y, Yamamoto K, Taketomi Y, et al. Lymphoid tissue phospholipase A₂ group IID resolves contact hypersensitivity by driving antiinflammatory lipid mediators. *J Exp Med* **210**, 1217–1234 (2013).
- 4) Sato H, Taketomi Y, Ushida A, et al. The adipocyte-inducible secreted phospholipases PLA2G5 and PLA2G2E play distinct roles in obesity. *Cell Metab* **20**, 119–132 (2014).