

肥満を制御する酵素を発見

肥満は、糖尿病（インスリン抵抗性糖尿病）、高血圧や脂質異常症などの多くの生活習慣病の発症原因となることから、肥満の予防や解消は急務の課題とされている。特に、肥満が原因となってインスリンが効かなくなり、血糖値が下がらないインスリン抵抗性糖尿病の患者数は、増加の一途をたどっている。日本の糖尿病有病者数は約 1,000 万人と推計されている。

しかしながら、肥満は複雑に制御されていることから、肥満のメカニズムを解明し、新たな抗肥満薬の開発につながる「肥満調節分子」の発見が期待されている。肥満では、組織に脂質が蓄積するだけでなく、脂質自体が、直接、肥満や生活習慣病の病態の進展に関わることが知られているが、その制御機構の全貌は解明されていなかった。

東京大学、大阪薬科大学、第一薬科大学、筑波大学の研究グループは、これまでにプロスタグランジン D2 (PGD2) が脂肪細胞に蓄積した脂肪の分解を抑制することを発見した (Biochem. Biophys. Res. Commun. 490: 393,2017)。さらに、PGD2 を生合成する L 型酵素 (L-PGDS) の遺伝子発現が肥満マウスの脂肪組織において上昇することを発見した。

そこで、肥満制御における L-PGDS と PGD2 のはたらきを調べるために、脂肪細胞で特異的に L-PGDS を作ることができないようにしたマウスを作製して解析した。

正常なマウスと脂肪細胞で L-PGDS を作ることができないマウスに 11 週間、普通食あるいは高脂肪食を与えたところ、普通食では両者に肥満の程度や脂肪細胞の大きさに差は現れないものの、高脂肪食を与えたときには、脂肪細胞で L-PGDS を作ることができないマウスでは、正常なマウスと比べて体重増加が 20%以上減少し、内臓や皮下の脂肪量も減少し、個々の脂肪細胞の大きさも小さくなっていった (図 1)。

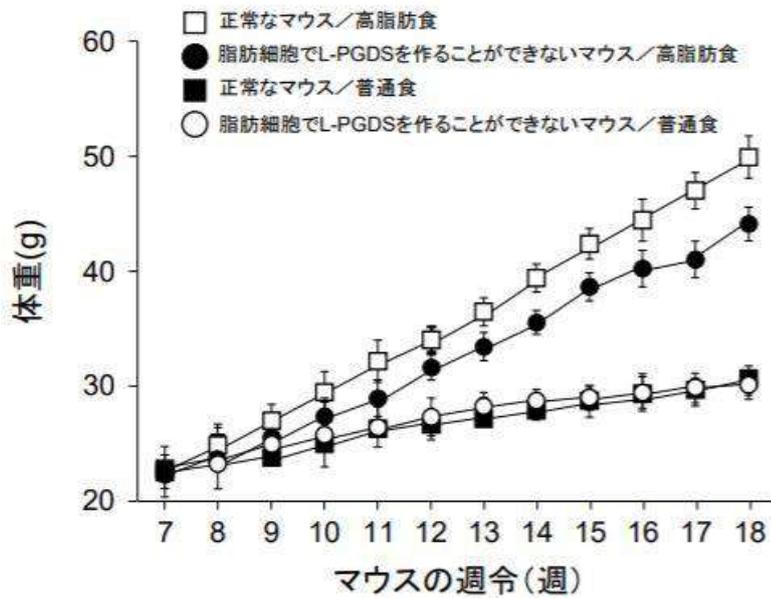


図1 脂肪細胞で L-PGDS がいないマウスでは体重増加が抑制される

また、脂肪細胞の分化の程度を知るさまざまなマーカー遺伝子や脂肪酸の生合成に関わる多くの遺伝子の発現は、脂肪細胞で L-PGDS を作ることができないマウスで、いずれも低下していた。血液中のコレステロール、脂質、グルコースの値は、正常マウスと比べて、脂肪細胞で L-PGDS を作ることができないマウスでは低下しており、これらメタボリックシンドロームで異常となる血液中の値も改善されていることが分かった。

また、肥満の脂肪組織にはマクロファージが浸潤し、炎症状態になることが知られているが、脂肪細胞で L-PGDS を作ることができないマウスでは、炎症を誘導するマクロファージのマーカー遺伝子である F4/80 や CD11c の発現レベルが低下しており、糖尿病の指標となるインスリン感受性も改善されていることが分かった。

文 JST 客观日本编辑部

日文发布原文 http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archives/20190213.html