

AL05 脂肪細胞分化初期の分子機構および新規分化制御因子の有する多彩な生理機能に関する研究
Studies on the Molecular Mechanisms of Early Stage of Adipocyte Differentiation and
Multi-Functional Roles of Adipogenic Factors Isolated Newly

今川 正良 (Masayoshi IMAGAWA)

名古屋市立大学大学院薬学研究科 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University)

肥満は、糖尿病、脂質代謝異常症、高血圧症などの主要なリスクファクターであり、日本人の死因第2位と第4位を占める心疾患や脳血管疾患に直結する肥満の分子機構解明は、健康科学を考える上で今世紀最重要課題の一つである。肥満形成には、脂肪細胞の肥大化が大きく寄与していることが古くから知られていた。脂肪滴として過剰なエネルギーを蓄積した肥大化成熟脂肪細胞は、種々の生理活性物質の分泌量に変化するなど質的な変化を引き起こす。一方、前駆脂肪細胞から脂肪細胞への分化による脂肪細胞の数の増加、すなわち量的な変化も肥満形成の大きな要因であることが明らかとなった。

脂肪細胞は、筋や軟骨などの前駆細胞と同じ起源を持つ中胚葉系幹細胞より発生し、前駆脂肪細胞を経て成熟脂肪細胞へと分化する。細胞レベルおよび分子レベルでの多くの研究により、PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ)や C/EBP (CCAAT/enhancer binding protein)ファミリーが脂肪細胞分化を制御する転写因子として重要な役割を果たしていることが明らかにされた。特に PPAR γ を中心とした発現制御ネットワークは詳細に検討が進められ、脂肪細胞分化は、PPAR γ を介する経路が唯一の経路であることが明らかとなっている。一方、C/EBP α はインスリン感受性に重要な役割を果たしていると考えられている。

しかし、これらの因子が発現するのは脂肪細胞分化の中期以降であり、それ以前、すなわち脂肪細胞分化の最も初期における遺伝子群の変化については不明な点が多く残されていた。そこで当研究室では、脂肪細胞分化初期の分子メカニズムを解明するために、PCR-サブトラクション法により、マウス前駆脂肪細胞株 3T3-L1 細胞の分化誘導 3 時間後に発現が増加する遺伝子を多数単離した。次に単離したクローンの中で重要な遺伝子を精選するため、ヒト遺伝子との比較、単離した遺伝子群の発現抑制系および強制発現系による解析などにより、単離した 102 クローンの中から脂肪細胞への分化により重要と思われる遺伝子を 10 遺伝子ほど選別した。

本講演では、これら遺伝子群のうち、Rho ファミリーに属する TCL (TC10-like/TC10 β Long)、新規遺伝子である fad (factor for adipocyte differentiation)²⁴ および fad104 の 3 因子を中心に脂肪細胞分化初期の制御機構について概説する。また、全身性ノックアウトマウスの解析などにより、脂肪細胞分化以外においても fad24 や fad104 は重要な役割を担っていることを明らかにした。すなわち、fad24 は、通常の細胞増殖や細胞がん化において機能するだけでなく、マウス初期胚発生過程において胚盤胞形成に重要な役割を担っていることを明らかとした。fad104 については、肺形成および骨形成に極めて重要な役割を果たしていることに加え、がん細胞の浸潤・転移にも深く関わっていることを見出した。

2001 年にヒトゲノムの概要が発表され、その数年後には全解析が終了しポストゲノムの時代に突入したと言われて久しい。ポストゲノムの重要性は論を待たないが、一方で個々の遺伝子の機能解析が遅れているのも事実である。ハイスループットの網打尽にする戦略も有効ではあるが、個々の遺伝子を丹念に解析することも極めて重要と考える。本講演の後半では、脂肪細胞分化制御に深く関わるこれら遺伝子が持つ多彩な機能についても合わせて紹介する。

[謝辞]

本研究は、研究室の多くの学生さんや歴代のスタッフ、さらに多くの共同研究者の皆様と共に行ったものであり、この場をお借りして深く御礼申し上げます。