

Massive obesity is characterized by extreme accumulation of adipose tissue and is often accompanied by diabetes mellitus and vascular diseases. To clarify the molecular mechanism of complications of massive obesity, we analyzed the expressed genes in human adipose tissue and found novel adipose-specific genes. Adiponectin is a collagen-like secretory protein and specifically produced by adipose tissue. We established ELISA system for the measurement of plasma adiponectin. Adiponectin was abundantly present in human plasma. Unexpectedly, plasma levels of adiponectin were paradoxically reduced in obesity. Aquaporin adipose belonged to water channel aquaporin family. When the aquaporin adipose cRNA was injected into xenopus oocytes, it exhibited glycerol permeability as well as water. Aquaporin adipose may work as glycerol channel in adipocytes.

[研究目的]

中枢性摂食異常による過食は超肥満を招来する。超肥満者では動脈硬化、血栓症による心臓突然死が予後を規定する因子となっており、その成因を明らかにすることが予防対策上必要である。体脂肪蓄積による病態の発症は一様ではなく、脂肪の蓄積部位、脂肪分布により異なる。私達はCTスキャンによる体脂肪分布計測法を開発し1)、特に腹腔内内臓脂肪の蓄積が耐糖能異常、高血圧、高脂血症、高尿酸血症2)やこれら危険因子を基盤として発症する動脈硬化疾患等の病態と密接に関わっていることを明らかにしてきた。上記の疾患群はそれぞれの遺伝性素因と過栄養という環境因子の双方が関与して発症すると考えられるが、家族性高コレステロール血症のように遺伝因子の関与が非常に高いとされる疾患においてさえ、動脈硬化疾患の発症には内臓脂肪

蓄積が重要な意義をもっている 3)。

内臓脂肪は皮下脂肪に比し代謝活性が高く、エネルギー流入に応じ速やかに脂肪合成系の蛋白遺伝子発現が増加する4)。また運動等のエネルギー流出に対してもより速やかに反応して脂肪分解により多量の遊離脂肪酸を放出し、門脈を介して肝臓に流入する。近年遊離脂肪酸は核内受容体に結合し様々な遺伝子発現を調節していることが明らかになってきた。内臓脂肪蓄積時には肝臓における種々のリポ蛋白合成・分泌に関与する遺伝子群の発現が増加しており、高脂血症の成因の一つとなっている5)。このような内臓脂肪蓄積による病態はいわゆるマルチプルリスクファクター症候群、インスリン抵抗性症候群とよばれる病態と一致する。近年インスリン・センシタイザーとして開発されたチアゾリジン誘導体は血管平滑筋細胞の増殖を抑制し6)、7)、糖代謝、脂肪酸代謝と血管病の関連がしだいに示されつつあるが、内臓脂肪蓄積による血管病発症機構は未だ充分明らかにされたとはいえない。

脂肪蓄積による病態発症機構の解明には脂肪組織がどのような分子を合成しており、どのような機能を果たしているかを知ることが重要である。私達は脂肪組織発現遺伝子の解析を行い、脂肪組織、特に内臓脂肪において予想外に分泌蛋白遺伝子の発現頻度が高いことを明らかにした8)。しかもその中には補体系因子や増殖因子を含む様々な生理活性物質遺伝子が含まれており個体全体の代謝に影響を及ぼすことが考えられ、私達はアディポサイトカインと名付けた。内臓脂肪発現遺伝子にみられたPAI-1は線溶系の調節因子であるが、内臓脂肪蓄積時にはその遺伝子発現が増加し、血中濃度も増加することから、血栓性疾患の発症に関与する可能性がある9)。脂肪組織発現遺伝子のうち約60%は未知の遺伝子であった。これら未知の遺伝子の解析は脂肪細胞の新たな機能を明らかにし、脂肪蓄積による病態の解明にもつながると思われる。本研究では新規の脂肪組織特異的分子、アディポネクチン10)、アクアポリン・アディポス11)の機能解析を行った。

〔研究方法〕

既報の如くヒト脂肪組織RNAを用いて3'-directed cDNA libraryを作成した。本ライブラリーはmRNAの3'側から平均200-300bpのインサート長をもち、クローンの出現頻度はその遺伝子の組織におけるmRNA量を反映している。クローンが無作為に選択しシーケンス解析を行った。データを遺伝子バンクに登録されている遺伝子情報と対比した。このうち遺伝子バンクに登録されていなかった未知のクローンについて、他の組織、細胞から作成したライブラリーでの出現の有無を検討した。脂肪組織特異性の高い二つのクローン、GS 3109, GS 3340の全長cDNAをクローニングし、さらにその機能解析を行った。

〔結果と考察〕

1) アディポネクチン

脂肪組織遺伝子ライブラリーに最も高頻度に出現した遺伝子、GS 3109は未知の遺伝子であった(表)。GS 3109をプローブとして新たなcDNAライブラリーから全長cDNA, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1)をクローニングした。apM1 cDNAは4.5 kbの長さを持ち、244アミノ酸残基の新規蛋白質をコードしていた(図1)。長い3'非翻訳領域をもち、この部にはAlu配列が存在した。翻訳蛋白質の予測一次構造分析から、この遺伝子産物はアミノ末端にシグナル配列を有し、他に膜貫通部と考えられる疎水性領域が存在しないことから分泌蛋白であると予想された。シグナル配列に続き、コラーゲンやマクロファージ・スカベンジャー受容体にみられるG-X-Yの繰り返し構造がみられ、C端側はコラーゲンVIII, X, 補体系C1qのC鎖とホモロジーを有していた。ノザンプロット法を用いてapM1 mRNAの組織分布をみると、その発現は脂肪組織に限局していた。以上よりapM1 遺伝子産物は脂肪組織特異的な

コラーゲン様分子と考えられ、アディポネクチンと名付けた。

apM1 cDNAをpET vectorに挿入し大腸菌にレコンビナント・アディポネクチンを発現させ、これを用いてモノクローナル及びポリクローナル抗体を作成した。apM1 cDNAをpC1 vectorに挿入しCOS細胞に発現させると細胞内に約30 kDのアディポネクチン抗体が観察され、さらに培地中にも検出された。これによりアディポネクチンは分泌蛋白であることが確認された。ウエスタンブロット解析によりアディポネクチン蛋白はヒト脂肪組織のみならず、血漿中にもかなりの濃度で存在することが示された。そこで2種の抗体を用いてELISA法による血中濃度測定系を樹立した。正常者血中にアディポネクチンは5-10 microgram/mlの高濃度存在した。アディポネクチンの血中における存在様式をゲル濾過分析により検討した。アディポネクチン蛋白は300 kD以上のフラクシオンに幅広く分布しており血中ではリポ蛋白等の高分子と結合しているか、非常に大きな多量体を形成していると考えられた。

ついで多数の肥満者において血中アディポネクチン濃度を測定した。予想外なことにアディポネクチンは脂肪組織特異的な分泌蛋白であるにも関わらず、肥満者では血中アディポネクチン濃度は低値を示し、血中レプチン濃度が体格指数(BMI)と正相関を示すのとは対照的に12)、血中アディポネクチン濃度とBMIの間に負の相関関係を認めた(図2) 13)。肥満におけるアディポネクチンの意義は未だ明らかではないが、アディポネクチンは血管平滑筋細胞の増殖や血管内皮細胞の単球接着を抑制することから、抗動脈硬化作用を有していることも示されてきており、肥満者における血中濃度減少は動脈硬化発症に繋がる可能性がある。

2) アクアポリン・アディポース

GS 3340も脂肪組織特異性が高く全長cDNAクローニングを行った。全長cDNAは1.2kbの長さを持ち、342アミノ酸残基の蛋白質をコードしていた(図3)。一次構造解析からこの蛋白質は水チャネル分子であるアクアポリン・ファミリーに属すると考

えられ、アクアポリン・アディポースと名付けた。アクアポリン・アディポース mRNAの組織分布をみると、脂肪組織以外に精巣にもみられた。アクアポリン・アディポースが水チャネル分子としての機能をもつか否かをアフリカツメガエルの卵母細胞にcRNAを注入し検討した。アクアポリン・アディポースcRNAの注入により浸透圧性水透過は増加した（図4）。この透過能は水銀により抑制され、メルカプトエタノールにより回復した。アクアポリン・ファミリーの中には尿素やグリセロールのような非イオン性小分子を透過するものがある。これら分子の透過能を検討したところ、アクアポリン・アディポースはグリセロール透過能を有することが明らかになった（図5）。脂肪組織におけるアクアポリン・アディポースの発現意義は未だ明らかではないが、グリセロール透過能を有し、絶食等の脂肪分解亢進状態でその発現が増加することから、グリセロール・チャネル分子として機能している可能性がある。脂肪細胞は個体のエネルギーバランスに応じて脂肪合成と脂肪分解を繰り返している。脂肪細胞からのグリセロール放出はこれまで単純拡散によると考えられていたが、本分子の発見によりその分子メカニズムの解析が可能になった。

〔結論〕

脂肪組織発現遺伝子の解析過程で新規の脂肪組織特異的分子、アディポネクチン、アクアポリン・アディポースを発見しその機能解析を行った。アディポネクチンは抗動脈硬化作用を有する脂肪組織特異的な分泌蛋白であるが肥満者では予想外に血中濃度は減少しており動脈硬化疾患の発症に関連すると考えられた。アクアポリン・アディポースは水チャネル・ファミリーに属する新規分子でグリセロール透過性も持ち、脂肪細胞においてグリセロール・チャネル分子として機能していると考えられた。これら新規の脂肪細胞特異的分子の発見は、超肥満の病態の成因解明や治療の開発に貢献しうると考えられる。

[参考文献]

- 1) Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, et al. A standardized technique for the measurement of abdominal fat based on computed tomography. *Radiology* 1999, in press
- 2) Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998; 47: 929-933.
- 3) Nakamura T, Kobayashi H, Yanagi K, et al. Importance of intra-abdominal visceral fat accumulation to coronary atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997; 21: 580-586.
- 4) Shimomura I, Takahashi M, Tokunaga K, et al. Rapid enhancement of acyl-CoA synthetase, LPL, and GLUT-4 mRNAs in adipose tissue of VMH rats. *Am. J. Physiol.* 1996; 270: E995-1002.
- 5) Kuriyama H, Yamashita S, Shimomura I, et al. Enhanced expression of hepatic acyl-coenzyme A synthetase and microsomal triglyceride transfer protein messenger RNAs in the obese and hypertriglyceridemic rat with visceral fat accumulation. *Hepatology* 1998; 27: 557-562.
- 6) Kihara S, Ouchi N, Funahashi T, et al. Troglitazone enhances glucose uptake and inhibits mitogen-activated protein kinase in human aortic smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1998; 136: 163-168.
- 7) Shinohara E, Kihara S, Ouchi N, et al. Troglitazone suppresses intimal formation following balloon injury in insulin-resistant Zucker fatty rats.

Atherosclerosis 1998; 136: 275-279.

8) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene* 1997; 190: 227-235.

9) Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat. Med.* 1996; 2: 800-803.

10) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 221: 286-289.

11) Kuriyama H, Kawamoto S, Ishida N, et al. Molecular cloning and expression of a novel human aquaporin from adipose tissue with glycerol permeability. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 241: 53-58.

12) Takahashi M, Funahashi T, Shimomura I, et al. Plasma leptin levels and body fat distribution. *Horm. Metab. Res.* 1996; 28: 751-752.

13) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999, in press

GS	Fat	GenBank	GS	Fat	GenBank
3109	15	adiponectin	0314	5	ribosomal protein S11
2981	12	adipsin/complement factor D	0708	5	ribosomal protein L29
2374	12	anonymous mRNA	0292	5	ribosomal protein S16
0273	11	translationally controlled tumor protein	0937	5	HLA-E heavy chain
0865	10	elongation factor-1-gamma	0375	5	
1919	10	calcyclin	0237	5	
0418	10	ribosomal protein L9	2010	5	
2716	10	plasma gelsolin	3263	5	lipoprotein lipase
0335	9	L7a large ribosomal subunit component	0293	4	ribosomal protein L27a
1983	9	beta-galactoside binding protein	0716	4	UbA52 placental ubiquitin-52aa fusion protein
1671	8		0543	4	23 kD highly basic protein
3106	8	GPx-3 plasma glutathione peroxidase	0797	4	insulinoma rig-analog encoding DNA-binding protein
0304	7	ubiquitin	1244	4	mitochondrial ubiquinone-binding protein
0211	7	rpS8 ribosomal protein S8	1791	4	ubiquitin
0096	7	alpha NAC	2820	4	1-8U
0262	7	acidic ribosomal phosphoprotein P0	2012	4	
0795	7		2186	4	ApoJ/SP 40,40
3200	7	SPARC/osteonectin	0150	4	cystatin C
0162	6	acidic ribosomal phosphoprotein P2	3844	4	collagen alpha-2 type I
0285	6	large subunit of ribosomal protein L21	3156	4	tissue inhibitor of metalloproteinases-3
0102	6	BBC1	2091	4	plasma protease (C1) inhibitor
0704	6	anonymous mRNA	2259	4	mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2
0135	6	ferritin L chain	3105	4	
0934	6	coxVIb	3305	4	insulin-like growth factor binding protein-5
3274	6	adipsin/complement factor D	3207	4	
0512	5	ribosomal protein S4 (RPS4X) isoform	2169	4	
0336	5	homologue to yeast ribosomal protein L41	3340	4	aquaporin adipose

表 脂肪組織発現遺伝子

GS(Gene Signature)は遺伝子番号、Fatは脂肪組織cDNAライブラリーに出現した頻度を示す。

1	<u>MLLLGAVLLL LALPGHDQET</u>	TTQGPVLLP	LPKGA	CTGWM	AGIPGHPGHN
51	GAPGRDGRDG	TPGEKGEKGD	PGLIGPKGDI	GETGVPGAEG	PRGFPGIQGR
101	KGEPGEGAYV	YRSAFSVGL	TYVTIPNMPI	RFTKIFYNQ	NHYDGSTGKF
			Collagen VIII	KFNKLLYNGR	QNYNPQTGIF
			Collagen X	PFDKILYNRQ	QHYDPRTGIF
			C1q C chain	RFNAVLTPQ	GDYDTSTGKF
151	HCNIPGLYYF	AYHITVYMKD	VKVSLEFKDK	AMLFTYDQYQ	ENNVDQASGS
	TCEVPGVYYF	AYHV			
	TCQIPGIYYF	SYHV			
	TCKVPGLYYF	VYHA			
201	VLLHLEVG	DQ VWLQVYGE	GE R	NGLYADNDN	DSTFTGFLLY HDIN

図1. 脂肪組織特異的分泌蛋白アディポネクチンの予測一次構造

シグナル配列(一)に続き、G-X-Yリピートが存在する。コラーゲンVIII, X, C1q C鎖とホモロジーをもつ。

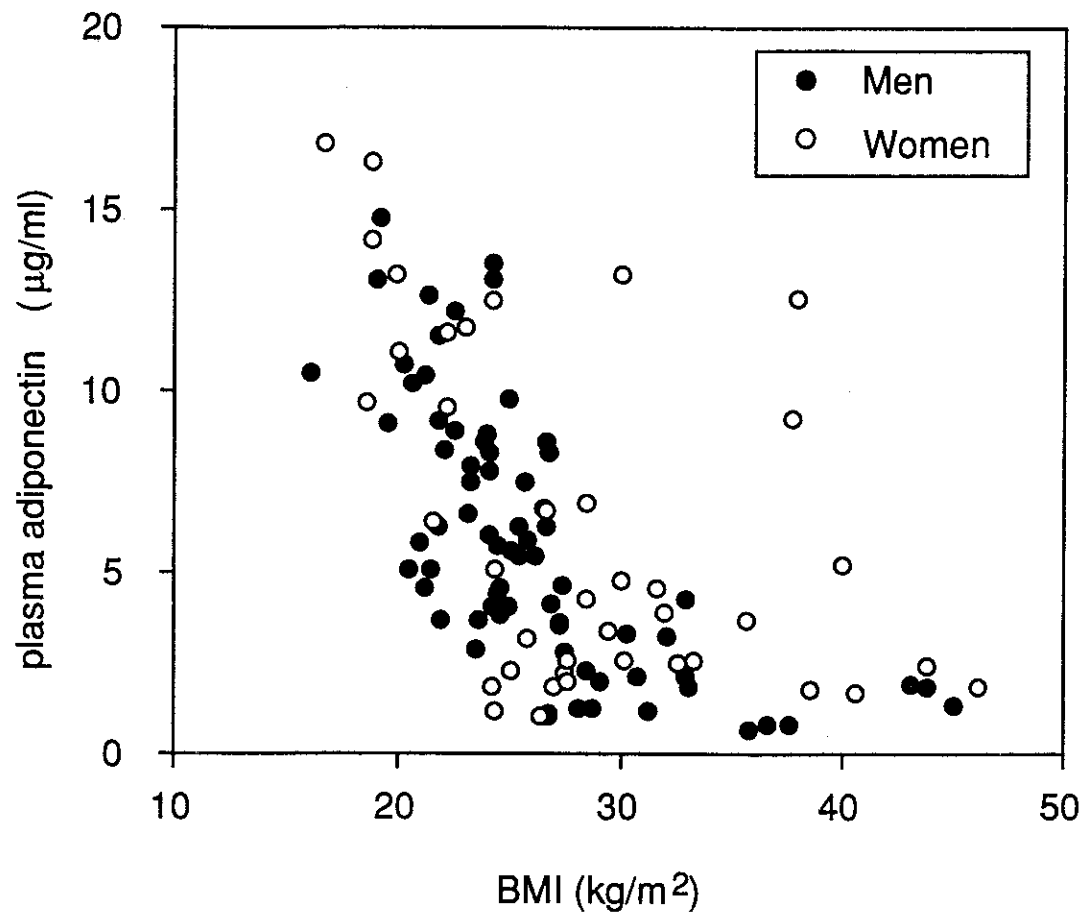


図2.脂肪細胞由来因子アディポネクチンの血中濃度とBMIの関係

AQPap AQP3	1	MVQASGHRRSTR G SKMVS S VIAKIQEILQRKMVREF LAE FMSTYVMMVF MGRQKELV S RCGEMLHIRYR-LLRQ ALAE CLGTLILVMF
AQPap AQP3	51	GLGSVAHMVLNK -KYGSYLG VNLGFGFGVTM GVHVAGRIS GAHMNA AVTF GCGSVAQVVL SRGTHGG FLTINLAFGFAVTLG IL LAGOV SGAHLNPAVTF
AQPap AQP3	100	ANCALGRVPWRKFPVYVLG QFLGSFLAA ATIYSLFYTAILHFSGG Q LMVT AM SFLARDPWIKLP IYTLA QTLGAF LGAGIVFGLYDAI WHFADN QLFVS
AQPap AQP3	150	GPVATAGIFATYLPDHMTLWR GFLNEAWL TGMLQLCLFAITDQENNPALP GPNGTAGIFATYPSGHLD MINGFFDOFI GTASLIVCVLAI VDPYNN PGPR
AQPap AQP3	200	GTEALVIGILVVI IGVSLGMNTGYA INPSRDLP PRIFTFI AGWGKQVFSN GLE AFTVGLVVLVIGTSMGFNS GYAVNPARD FGPRLFT ALAGWGS AVFTT
AQPap AQP3	250	GENWWWVPV VAPLLGAYLGGIIYL VFIGSTIPRE PLKLED SVAYEDHGIT GQHWWW VP I VSPLLGSIAGVFVYOLMIG CHLEQPPPSNEEENVKLAH---
AQPap AQP3	300	VLPKMGS HEPTIS PLTPVSVSPANR SSVHPAPPLHES MALEHF V-----KHKEQ I

図3. アクアポリン・アディポースの予測一次構造

下線は膜貫通領域を示す。太字はaquaporin 3との共通アミノ酸を示す。

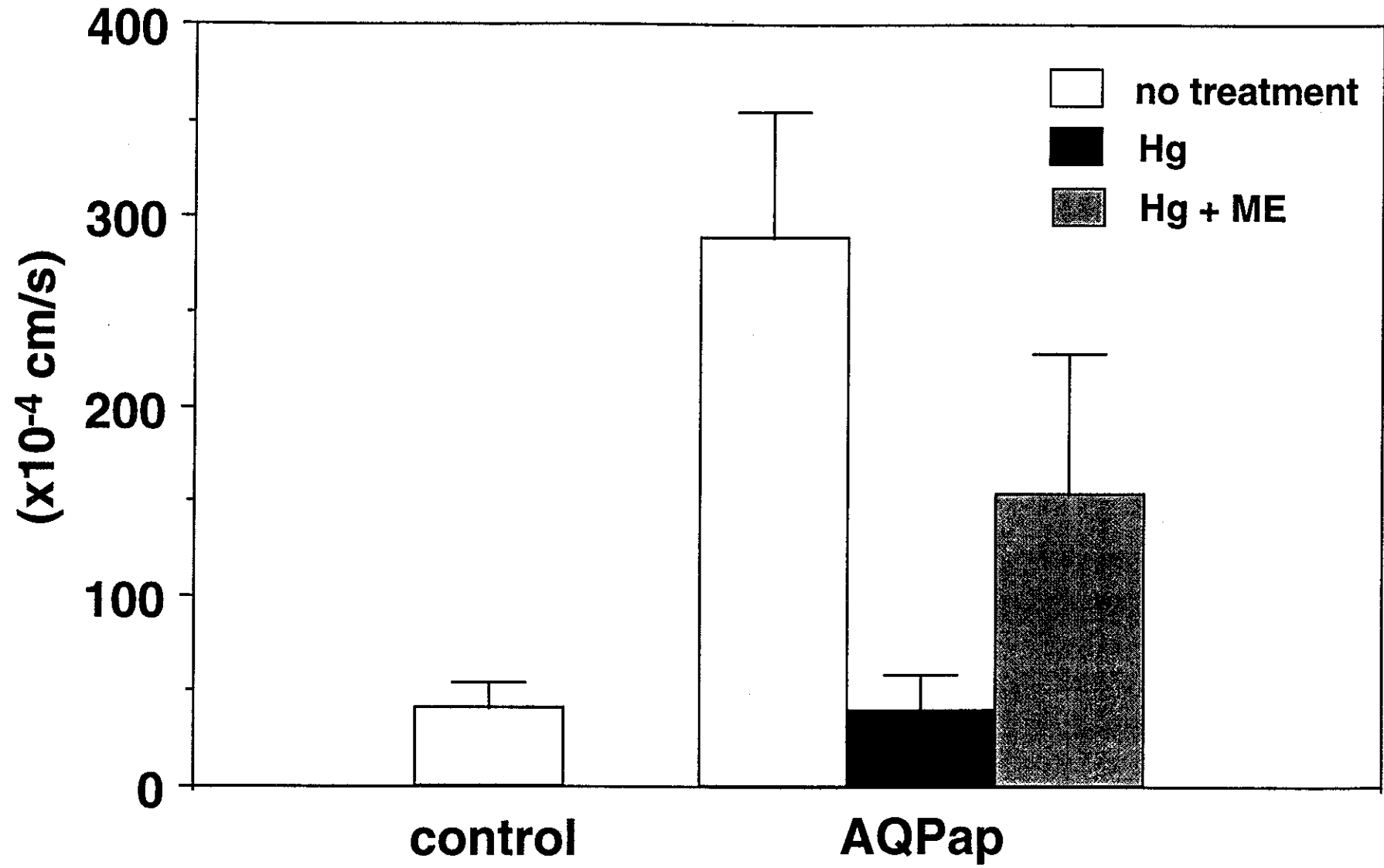


図4. アクアポリン・アディポーズの水透過能

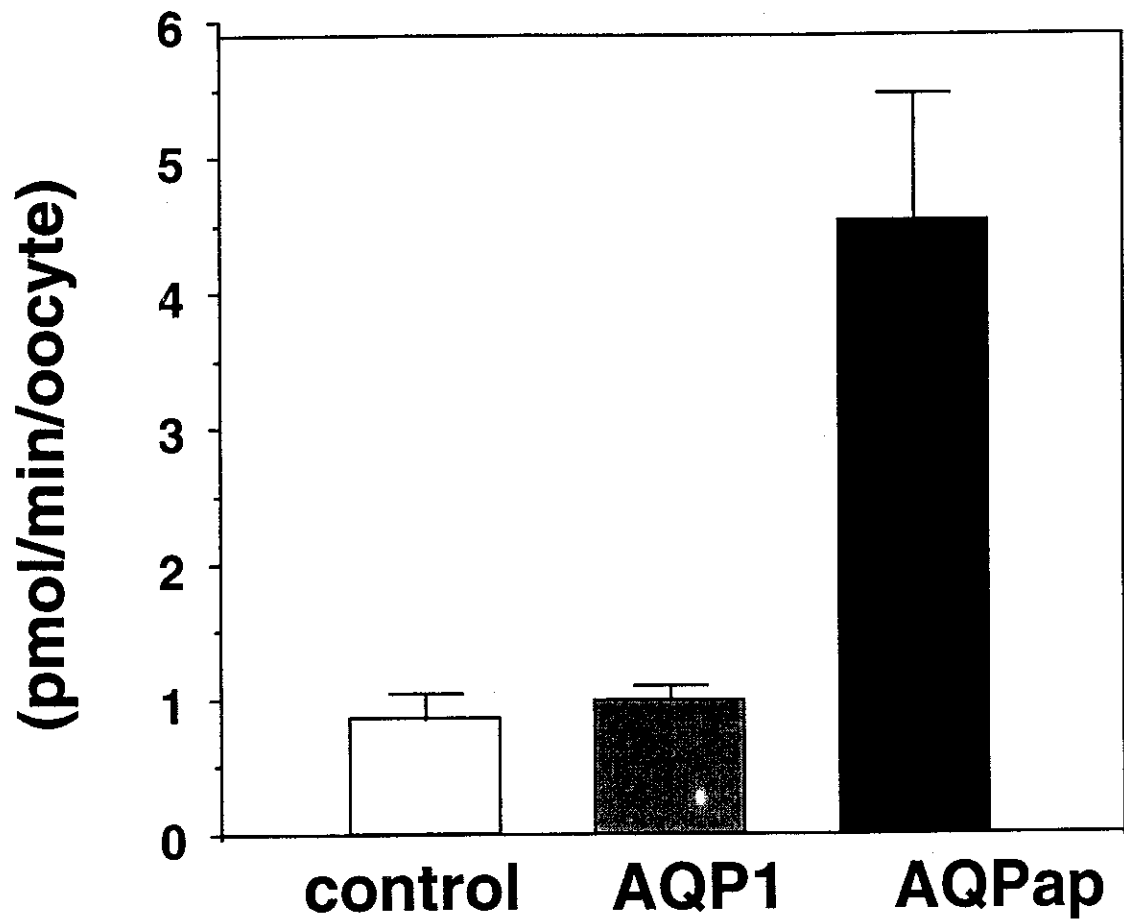


図5. アクアポリン・アディポースのグロセロール透過能

中枢性摂食異常症におけるエネルギー代謝調節の分子機構

京都大学大学院・人間・環境学研究科

ほそだきみのり
細田 公則

《KEY WORD 中枢性摂食異常症, 神経性食欲不振症, レプチン, 脱共役蛋白質
3(UCP3), エネルギー代謝調節》

〔目的〕 エネルギー代謝調節系は中枢性摂食異常症の病態生理で重要である。エネルギー代謝調節系は摂食調節系とエネルギー消費調節系から成る。中枢性摂食異常症の病態生理の解明の基礎として、PPAR γ アゴニストのチアゾリジンによるUCP3遺伝子発現調節を検討した。

〔方法〕 遺伝性肥満Wistar fatty ラットでピオグリタゾン投与による遺伝子発現調節を検討した。SDラット副精巣周囲白色脂肪初代培養でピオグリタゾンによる遺伝子発現調節を検討した。

〔結果〕 ピオグリタゾン投与Wistar fatty ラットでUCP3遺伝子発現は副精巣周囲白色脂肪、後腹膜脂肪、褐色脂肪で2.1倍、2.0倍、1.6倍に有意に上昇した。UCP2遺伝子発現は有意に変化しなかった。ラット白色脂肪細胞初代培養系でUCP3遺伝子発現はピオグリタゾンにより用量依存性に有意に上昇した。UCP2遺伝子発現は有意に変化しなかった。

〔総括〕 チアゾリジンは褐色脂肪、白色脂肪でUCP3遺伝子発現を増加させた。増加したUCP3はチアゾリジンのエネルギー消費亢進作用、糖脂質代謝改善作用に参与する可能性が示唆された。また、PPARが生体で、エネルギー貯蔵の作用とともにエネルギー消費の作用を示すことが明らかになり、エネルギー代謝のバランスを調節するこ

とが示唆された。

Molecules in energy metabolism and clinical implication in eating disorders

Hosoda Kiminori

Kyoto University Graduate School of Environmental Studies

[Purpose] Regulation of energy metabolism consists of that of food intake and that of energy expenditure, and is implicated in eating disorders. In order to clarify the molecular mechanisms and pathophysiology of eating disorders, we investigated regulatory mechanisms of the uncoupling protein 3 (UCP3) gene expression.

[Method] We examined regulation of the UCP3 gene expression in Wistar fatty rats and in primary culture of epididymal white adipocytes from SD rats by pioglitazone, a thiazolidione derivative.

[Results] In pioglitazone-treated Wistar fatty rats, UCP3 mRNA levels were significantly increased by 2.1-fold, 2.0-fold and 1.6-fold in the epididymal WAT, retroperitoneal WAT and BAT as compared with those in nontreated fatty rats, respectively. No significant change of UCP2 mRNA levels was observed in pioglitazone-treated fatty rats. In rat cultured mature adipocytes, UCP3 mRNA levels were increased in a dose-responsive manner by pioglitazone, while there was no significant change of UCP2 mRNA levels.

[Conclusion] These results clearly demonstrate that the UCP3 gene expression

is up-regulated by TZDs in adipocytes both in vivo and in vitro. PPAR appears to be involved in energy expenditure as well as in energy storage. PPAR may participate in the regulation of balance of energy metabolism.

[研究目的]

エネルギー代謝調節系は中枢性摂食異常症の病態生理で重要な役割を果たしている。エネルギー代謝調節系は摂食調節系とエネルギー消費調節系から成る(図1)1)が、摂食調節系に関してレプチンの同定以後、その分子機構の解明が進んでいる。我々は既に中枢性摂食異常症の代表的疾患の神経性食欲不振症(AN)で血漿レプチン濃度が著明な低値であり、体重の回復に伴い上昇することを観察し、ANの治療経過の指標としての血中レプチン濃度の意義を観察している。最近、我々はレプチンにきわめて高感度な測定系を開発に成功しており2)、ANの病態の把握への有用性が期待される。

摂食調節系に比べて、エネルギー消費調節系の研究は遅れている。従来、エネルギー消費調節系に関して、褐色脂肪特異的な脱共役蛋白質1(UCP1)が知られているのみで、ヒトでは褐色脂肪がほとんど存在しないので、ヒトでのUCP1の臨床的意義が否定的であった。最近全身組織に発現するUCP2が同定され3、4)、さらに我々などのグループにより骨格筋に高濃度発現するUCP3がクローニングされ5)、エネルギー消費調節の分子機構が明らかになりつつある。

本研究では中枢性摂食異常症の病態生理の解明の基礎として、エネルギー代謝調節系の分子機構の解明を目的に、UCP3の遺伝子発現調節機構を検討した。最近エネルギー代謝の状態を伝達する核内転写因子としてPeroxisome Proliferator-Activated Receptor(PPAR)が注目されているが、本研究ではPPAR γ アゴニストで、インスリン感受性増強薬のチアゾリジンによるUCP3遺伝子発現調節を検討した6)。

[対象および方法]

遺伝性肥満Wistar fatty ラットでチアゾリジンのピオグリタゾン 3mg/kg/日 の投与を2週間行い、骨格筋、白色脂肪、褐色脂肪のUCPファミリー遺伝子発現を、ノザンプロット法により検討した。さらにSDラット副精巣周囲白色脂肪初代培養でピオグリタゾン、チアゾリジンの別の誘導体であるトログリタゾンによるUCP3、UCP2の遺伝子発現調節を検討した。

[結果]

今回の検討で、ピオグリタゾンの2週間の 3mg/kg/日 の投与により血糖及び血中インスリン濃度は過去の報告と同様に改善した。ピオグリタゾン非投与の検討では、Wistar fatty ラットのUCP3遺伝子発現はWistar lean ラットに比べて後腹膜脂肪、褐色脂肪、骨格筋で有意に38%、45%、76%低下しており、一方、Wistar fatty ラットのUCP2遺伝子発現はWistar lean ラットと比べて皮下脂肪、後腹膜脂肪、褐色脂肪で2.1倍、1.8倍、2.5倍に有意に増加していた(図2)。ピオグリタゾン投与Wistar fatty ラットでUCP3遺伝子発現は副精巣周囲白色脂肪、後腹膜脂肪、褐色脂肪で2.1倍、2.0倍、1.6倍に有意に上昇した(図3)。ピオグリタゾン投与Wistar lean ラットのUCP3遺伝子発現は褐色脂肪でのみ1.3倍に有意に上昇した。UCP2遺伝子発現はいずれのラットでも有意に変化しなかった6)。ラット白色脂肪細胞初代培養系でUCP3遺伝子発現はピオグリタゾン 10^{-5}M 以上の濃度で、用量依存性に有意に上昇した。トログリタゾンでも同様に上昇した。UCP2遺伝子発現はピオグリタゾン、トログリタゾンのいずれでも有意に変化しなかった(図4) 6)。

[考察]

Wistar fatty ラットでUCP3遺伝子発現は骨格筋、白色脂肪、褐色脂肪で低下してい

た。その機序としては、レプチンがUCP3遺伝子発現を増加させることが報告されており、Wistar fatty ラットがレプチン受容体遺伝子異常ラットなので、レプチン系の異常によるものと考えられた。Wistar fatty ラットでUCP2遺伝子発現は白色脂肪、褐色脂肪で増加していた。その機序としては、ヒトでUCP2遺伝子発現がBMIと正の相関を示すことが報告されており、Wistar fatty ラットの肥満によりUCP2遺伝子発現が増加していると考えられる。

チアゾリジンは褐色脂肪、白色脂肪でUCP3遺伝子発現を増加させることが明らかとなった。増加したUCP3はチアゾリジンのエネルギー消費亢進作用、糖脂質代謝改善作用に関与する可能性が示唆された。また、PPARが生体で、エネルギー貯蔵の作用とともにエネルギー消費の作用を示すことが明らかになり、エネルギー代謝のバランスを調節することが示唆された。

[結論]

チアゾリジンにより白色脂肪、褐色脂肪のUCP3遺伝子発現が増加することがin vivo、in vitroの系でラットで証明され、UCP3遺伝子発現調節の分子機構の解明の手がかりとなった。

今後、レプチンに代表される摂食調節系、及びUCPファミリーなどのエネルギー消費調節系の分子機構で、未解明の部分を明らかにし、中枢性摂食異常症と肥満において、これらの分子機構の異常を検討することが重要である。

[参考文献]

- 1)Flier J, Lowell B. Obesity research springs a proton leak.Nat Genet. 1997 ; 15 : 223-224.
- 2)Imagawa K, Matsumoto Y, Numata Y et al. Development of a sensitive ELISA

for human leptin, using monoclonal antibodies. Clin. Chem. 1998 ; 44 : 2165-2171.

3) Fleury C, Neverova M, Collins S et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. Nature Genet. 1997 ; 15 :269-272.

4) Gimeno R, Dembski M, Weng X et al. Cloning and characterization of an uncoupling protein homolog: a potential molecular mediator of human thermogenesis. Diabetes 1997 ; 46 : 900-906.

5) Matsuda J, Hosoda K, Itoh H et al.: Cloning of rat uncoupling protein-3 and uncoupling protein-2 cDNAs: Their gene expression in rats fed high-fat diet. FEBS Lett. 1997 ; 418: 200-204.

6) Matsuda J, Hosoda K, Itoh H et al. Increased adipose expression of uncoupling protein-3 gene by thiazolidinediones in Wistar fatty rats and in cultured adipocytes. Diabetes 1998 ; 47: 1809-1814. Diabetes 1999 Jan;48(1):146-9

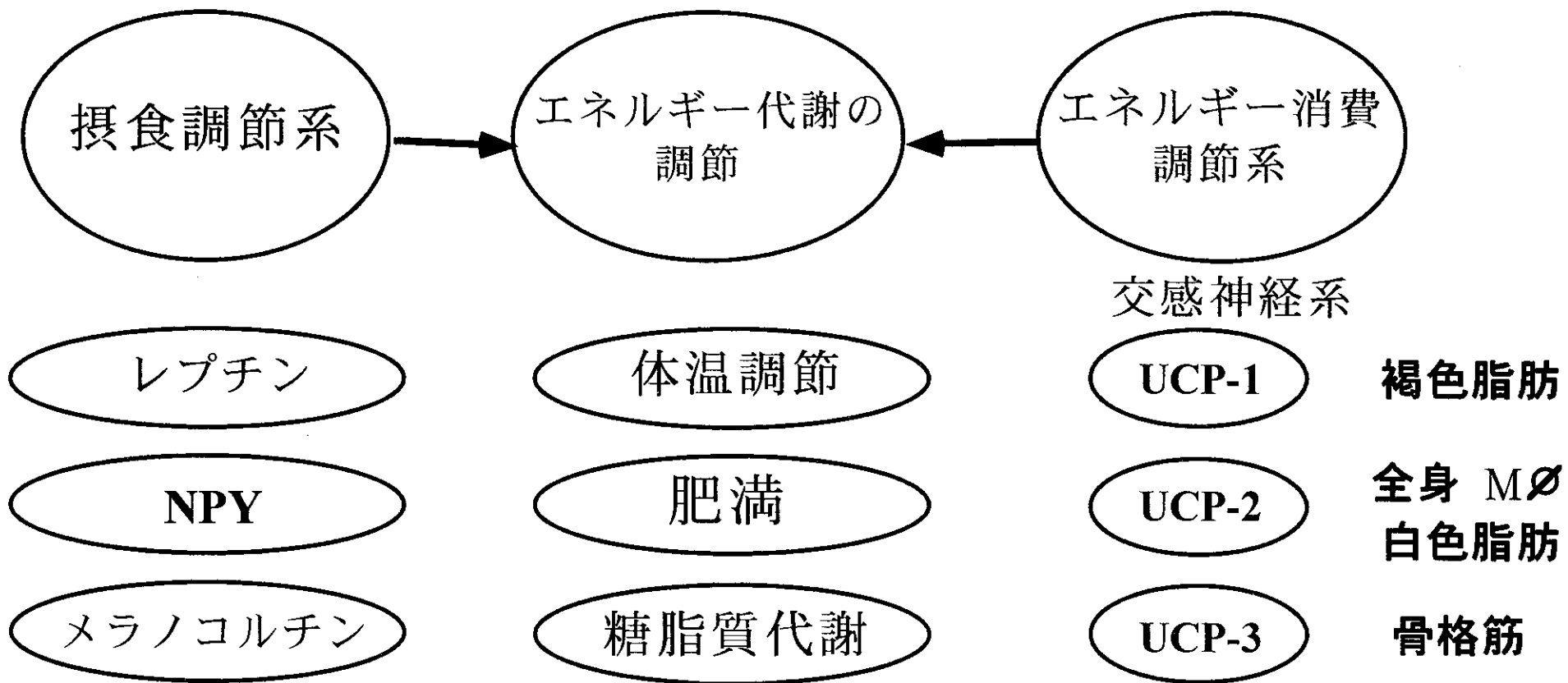


図1 エネルギー代謝調節系の分子機構