

報道機関 各位

熊本大学

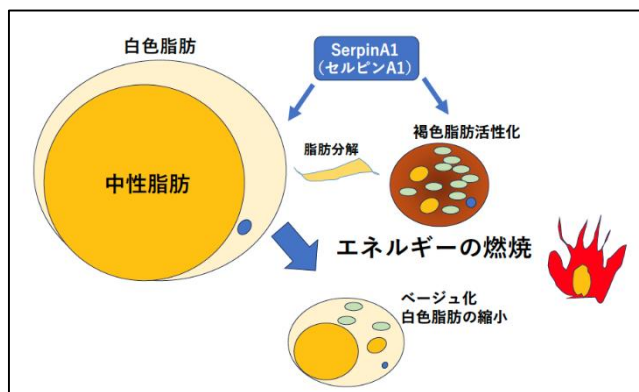
肥満予防の生理活性タンパクの発見 -褐色脂肪活性化による糖尿病治療への取り組み-

（ポイント）

- エネルギーは主に白色脂肪に蓄えられますが、若年時には褐色脂肪によってエネルギーが消費されます。加齢とともに褐色脂肪が退縮すると、肥満のリスクが増加します。
- 褐色脂肪活性化因子として肝臓由来のタンパク「Serpina1（セルピンA1）」を同定し、脂肪細胞のミトコンドリア機能を活性化することを明らかにしました。
- 動物実験でSerpina1を増やすことでエネルギー消費が増加し、肥満および糖代謝の改善が見られました。Serpina1による新しい肥満および糖尿病の治療法の開発が期待されます。

（概要説明）

熊本大学大学院生命科学研究部代謝内科学講座/熊本大学病院糖尿病・代謝・内分泌内科の阪口雅司助教、岡川章太研究生、窪田直人教授および荒木栄一名誉教授らのグループは、肝臓由来のタンパク「Serpina1」^{注1}が、褐色脂肪組織の活性化や白色脂肪の褐色化（ベージュ化）を誘導し、エネルギー代謝を改善することを明らかにしました（図）。Serpina1は脂肪細胞表面EphB2^{注2}と相互作用して、ミトコンドリアで熱産生を行うUCP1^{注3}の発現を促進し、褐色および白色脂肪細胞のミトコンドリアの活性化を起こします。この研究は、肥満と肝臓障害の関連を明らかにし、メタボリックシンドロームの迅速診断と治療への新しい道筋をつけるものです。



本研究成果は、日本時間2024年11月12日（火）19時（ロンドン時間 11月12日（火）10時）に、Springer Nature社が刊行する科学学術誌「Nature Communications」のオンライン版に掲載されました。本研究は、熊本大学生命資源研究・支援センター、ハーバード大学ジョスリン糖尿病センター、米国パシフィックノースウエスト国立研究所などの国際的な協力のもと、文部

科学省の科学研究費助成事業の支援を受けて実施されました。

（説明）

〔背景〕

現代社会では、食料の充足と生活習慣の乱れ、運動不足が肥満傾向に拍車をかけています。その結果、世界の糖尿病患者は5億人を超えると推計され、今後もますますの増加傾向にあります。したがって、肥満の予防と治療は保健医療の重要な課題となっています。肥満の原因とされる脂肪組織は、本来脂質を蓄えてエネルギーを貯蔵する白色脂肪と、エネルギーを消費して体温を維持する働きをする褐色脂肪に大別されます。肥満はエネルギー摂取過剰やエネルギー消費の低下により、白色脂肪への中性脂肪の過剰蓄積を引き起こし、2型糖尿病などの代謝異常の主要な原因となります。これに対し、近年、ヒト成人においても褐色脂肪組織の存在が、肥満やインスリン抵抗性の抑制に寄与することが示唆されており、生活習慣病に対して予防的効果を持つと注目されています。

〔研究の内容〕

〔成果〕

今回の研究成果は、本研究グループが2017年に発表した、成熟マウスにおいて脂肪組織特異的にインスリン受容体とIGF1受容体を同時に欠損誘導させたマウスモデルに基づく、褐色脂肪組織の回復メカニズムの発見に続くものです。この欠損誘導したマウスは、初期段階で脂肪組織の消失とメタボリックシンドロームが発症する一方、長期観察では褐色脂肪組織の回復と代謝の改善が確認されます。これを背景に、褐色脂肪細胞の活性化メカニズムの解明に取り組みました。

本研究では、褐色脂肪回復期の血清を用いた網羅的なプロテオミクス解析により、褐色脂肪細胞の活性化を促す因子としてSerpina1を同定しました。Serpina1は肝臓で産生されるホルモン「ヘパトカイン」であり、血清中の増加が褐色脂肪組織の再生に寄与することが明らかになりました。Serpina1タンパクを用いた実験では、マウスおよびヒトの褐色脂肪細胞でUCP1発現が増加し、ミトコンドリア機能の活性化を促し、Serpina1が褐色脂肪の増殖と機能亢進を促すことが示されました。さらに、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を作製し、これにより耐糖能の改善、UCP1発現の増加、寒冷刺激下での熱産生の向上が観察されました。また、Serpina1は白色脂肪におけるベージュ化を促進することも示されました。

この効果を検証するために、Serpina1ノックアウトマウスを作製したところ、耐糖能の悪化、インスリン抵抗性の増加、酸素摂取量の低下、および耐寒能の低下が認められました。褐色脂肪組織でのUCP1発現の低下や、高脂肪食摂取下での肥満傾向も確認されました。

また、Serpina1の褐色脂肪細胞への作用機序を解明するため、Serpina1を用いた結合タンパクのプロテオミクス解析を実施し、Serpina1と相互作用をする細胞表面分子EphB2を同定しました。Serpina1はEphB2を介してβアドレナリン受容体非依存的な経路でシグナル伝達を促進し、UCP1の発現調節およびミトコンドリアの活性化を引き起こすことが示唆されました。この発見は、脂肪組織と肝臓の新たな相互作用メカニズムを示し、肥満や糖尿病の治療に

おける新たな戦略の基盤を提供します。

[展開]

今後、この研究成果を基に、脂肪組織の機能を活用した新たな肥満および糖尿病治療法の開発が期待されます。

[用語解説]

注1 SerpinA1 (Serine Protease Inhibitor, Clade A, Member 1) :
主に肝臓で産生されるタンパク。α1-アンチトリプシン (AAT) としても知られており、特に好中球エラスターゼといったプロテアーゼを阻害することで、組織の保護に重要な役割を果たすことが知られている。

注2 EphB2 :
エフリンおよび Eph 受容体は、受容体型チロシンキナーゼのサブファミリーを構成しており、EphB2 はその一つ。特に神経系および造血系などの発生や組織形成に重要な役割を果たす。

注3 UCP1 (Uncoupling Protein 1、脱共役タンパク 1) :
主に褐色脂肪細胞に存在するタンパク。ミトコンドリアの内膜に存在し、熱産生を促進する役割を果たす。

(論文情報)

論文名 : Hepatic SerpinA1 Improves Energy and Glucose Metabolism through Regulation of Preadipocyte Proliferation and UCP1 Expression

著者 : Shota Okagawa, Masaji Sakaguchi (責任著者), Yuma Okubo, Yuri Takekuma, Motoyuki Igata, Tatsuya Kondo, Naoki Takeda, Kimi Araki, Bruna Brasil Brandao, Wei-Jun Qian, Yu-Hua Tseng, Rohit N. Kulkarni, Naoto Kubota, C. Ronald Kahn and Eiichi Araki

掲載誌 : Nature Communications

doi : 10.1038/s41467-024-53835-9

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部 (医学系)

担当 : 助教 阪口雅司

電話 : 096-373-5169

e-mail : msakaguchi@kumamoto-u.ac.jp