

論文要約

【研究題目】

Studies on the role of cholesterol biosynthesis pathway on differentiation, cell death, and metabolism in adipocytes
(脂肪細胞におけるコレステロール生合成系が分化・細胞死・代謝調節に果たす役割に関する研究)

【研究背景・目的】

肥満は、脂肪組織が過剰に蓄積した状態であり、糖尿病や高コレステロール血症などの生活習慣病の一因となり得る。脂肪組織は生体において最大のコレステロール貯蔵庫であることが報告されているが、脂肪組織におけるコレステロール生合成系の役割の全貌については、明らかにされていない。コレステロール生合成系は、コレステロール以外にも farnesyl pyrophosphate や geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) などのイソプレノイド化合物の生産を担っており、生体の恒常性維持において重要な役割を果たしている。本研究では、主に GGPP の機能に着目し、脂肪組織におけるコレステロール生合成系が生体の代謝恒常性に与える影響を解明することを目的とした。

第1章 GGPP が脂肪細胞の分化に与える影響

3T3-L1 前駆脂肪細胞が脂肪細胞へと分化する過程において、GGPP の添加により脂肪細胞への分化が抑制されることが明らかになった。前駆脂肪細胞において、GGPP の合成酵素である GGPP synthase (GGPS) を強制発現した結果、脂肪細胞への分化が抑制された。また、GGPP 添加による脂肪細胞分化抑制は、liver X receptor (LXR) アゴニスト存在下で回復した。さらに、GGPS をノックダウンした細胞では、脂肪細胞分化および LXR 標的遺伝子発現量の亢進が認められた。以上の結果から、GGPP は、LXR の活性調節を介して脂肪細胞の分化を制御する内因性代謝物であることが示唆された。

第2章 コレステロール生合成系が脂肪細胞の恒常性維持に与える影響

コレステロール生合成系の律速酵素である 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMGCR) の脂肪細胞特異的ノックアウトマウスでは、脂肪組織が劇的に減少し、重篤な高脂血症、高血糖および肝臓の肥大化が認められた。これらの表現型は、野生型マウスの脂肪組織を移植することで回復した。この結果から、脂肪細胞の HMGCR 欠損により誘導される代謝異常は、脂肪組織の消失に起因することが示唆された。また、脂肪細胞における HMGCR ノックアウトは細胞死を惹起することが明らかとなり、HMGCR 機能抑制による細胞死は、GGPP を添加することで回復することが示された。さらに、GGPP 欠乏により惹起される細胞死はアポトーシスに起因することが示された。また、GGPS ノックダウンや薬理的 GGPS 阻害により増加したアポトーシスが、GGPP の添加により改善することを確認した。以上の結果から、脂肪細胞におけるコレステロール生合成系は、GGPP の産生を介してアポトーシスを抑制することで脂肪組織形成に重要な役割を果たし、全身の代謝恒常性の維持に必須であることが示唆された。

第3章 コレステロール生合成系が脂肪細胞における低酸素応答と糖代謝に及ぼす影響

脂肪細胞に HMGCR 阻害剤を添加することで、乳酸合成の減少と同時に、低酸素誘導性因子とその標的遺伝子の発現抑制が認められた。HMGCR 阻害による低酸素応答の低下が GGPP の存在下で回復したため、GGPP 欠乏は脂肪細胞における低酸素応答を抑制することが示唆された。肥満・糖尿病モデルマウスに HMGCR 阻害剤を投与することで、糖代謝の改善と共に、脂肪組織における低酸素応答の軽減が認められた。以上の結果から、コレステロール生合成系が脂肪細胞の低酸素応答を制御することで糖代謝制御に関与していることが示唆された。