

肥満制御酵素 マウスで発見

高脂肪食時「体重増加20%超減少」

異的にLipoproteinsを作ることで大きなマウスを作製して解析した。

正常なマウスと脂肪細胞でLipoproteinsを作ることで大きなマウスに1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は、脂肪細胞でLipoproteins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。また、脂肪細胞の分化の程度を知る様々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Lipoproteins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Lipoproteins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Lipoproteins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。

肥満の進展を調節する酵素を作るLipoproteinsを脂肪細胞で作ることができないようにしたマウスでは、食事による体重増加が抑制され、インスリン感受性が改善されたことから、Lipoproteinsが肥満、さらにはインスリン抵抗性を進展させるはたらきがあることが明らかになった。Lipoproteinsのはたらきを抑える薬剤は、肥満の新しい予防法や治療法の開発につながるかと期待される。

肥満は、糖尿病、高血圧、脂質異常症など、多くの生活習慣病の原因となることから、予防や解消は急務だ。日本の糖尿病有病者数は約1000万人と推計され、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。しかし、肥満は複雑に制御されていることから、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。

大阪薬科大学の藤森功教授、東京大学医学部附属病院の奥田長博特任研究員、第一薬科大学、筑波大学の研究グループは、肥満を制御する酵素を発見した。Scientific Reportsに11日掲載された。

研究グループはこれまでの研究で、Lipoproteins(Lipoproteins)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ていた。また、Lipoproteinsを生合成するL型酵素(Lipoproteins)の遺伝子発現が肥満マウスの脂肪組織で上昇することを発見した。そこで、肥満制御におけるLipoproteinsの発現を抑制するはたらきを調べるために、脂肪細胞で特