

PGC1- α 依存性新規ホルモンによるエネルギー代謝制御

大阪大学大学院薬学研究科修士課程 2年 山下 雅礼

A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis.

Boström P, Wu J, Jedrychowski MP et al.

Nature., 481, 463-468 (2012)

PGC1- α は運動によって骨格筋で誘導され、脂肪酸酸化などのエネルギー代謝を制御することが知られている因子である。これまで骨格筋特異的に PGC1- α を発現するトランスジェニックマウスは、肥満や糖尿病に耐性を示すことから、骨格筋における PGC1- α の発現増加は、骨格筋が分泌する何らかの因子を介して、他の組織にも影響を及ぼすことが予測されていた。今回著者は、骨格筋から分泌される新規ホルモン Irisin を同定し、Irisin が PGC1- α 依存的な白色脂肪組織のエネルギー代謝制御および糖尿病改善作用に寄与していることを明らかとした。著者らは次の 1-4 の実験で Irisin を同定し、5-6 の実験でその機能についての解析を行った。

1. まず骨格筋特異的な PGC1- α トランスジェニックマウスを作製し、脂肪組織に影響が見られるか否かを解析した。その結果、PGC1- α のトランスジェニックマウスでは、白色脂肪組織の脂肪細胞が褐色化しており、褐色脂肪細胞において高度に発現している UCP1 が白色脂肪組織でも増加していることから、白色脂肪組織の脂肪細胞がエネルギー消費量の多い褐色脂肪様の細胞に変化していることが示唆された。また、この現象は運動をさせたマウスの脂肪組織でも見られており、運動に伴う骨格筋の PGC1- α の発現増加が、脂肪組織のエネルギー代謝を制御していることが明らかとなった。

2. 次に PGC1- α 依存的な骨格筋の分泌因子の増加が、脂肪細胞の遺伝子発現に影響するか否かを解析した。具体的には、骨格筋特異的 PGC1- α トランスジェニックマウスの骨格筋細胞を *in vitro* で培養し、脂肪細胞をその培養上清で培養した際の UCP1 の発現変化を調べた。その結果、コントロールマウスの骨格筋細胞の培養上清を用いたものに比べ、PGC1- α トランスジェニックマウスの骨格筋細胞の培養上清を用いたものでは、UCP1 の発現増加が見られた。以上のことから、PGC1- α の発現増加により分泌される何らかの因子が、脂肪細胞のエネルギー代謝を制御していることが示唆された。

3. PGC1- α の発現増加により発現が上昇する遺伝子の中から、分泌タンパク質予測アルゴリズムを用いて、分泌タンパク質となる可能性のある因子を探索した。その結果、FNDC5、VEGF- β 、LRG1、TIMP4、IL-15 が候補となった。これら因子を *in vitro* で脂肪細胞に添加したところ、FNDC5 が UCP1 の発現を誘導することが明らかとなり、PGC1- α 依存的な脂肪細胞のエネルギー代謝制御に FNDC5 が重要であることが

示唆された。

4. 次に、FNDC5 は膜貫通型のタンパク質であるため、著者は FNDC5 の細胞外ドメインが切断され、血中に分泌されるのではないかと考えた。そこで細胞内に局在する領域である C 末端側に Flag タグを繋いだ FNDC5 を細胞に過剰発現させ、その培養上清を抗 Flag 抗体または抗 FNDC5 抗体を用いた Western blot により調べた。その結果、抗 Flag 抗体を用いた場合にはバンドが見られなかったが、抗 FNDC5 抗体を用いた場合にはバンドが検出され、FNDC5 は切断を受けることで、血中に分泌されることが示唆された。このタンパク質は以前には報告のなかったタンパク質であり、著者はこのタンパク質を Irisin と名付けた。

5. 運動時における Irisin の血中濃度変化を調べたところ、Irisin は運動時にマウスおよびヒトで増加することが明らかとなった。次に骨格筋特異的な PGC1- α のノックアウトマウスの血中 Irisin 量を調べたところ、コントロールマウスに比べ、減少していることが明らかとなった。またアデノウイルスを用いて FNDC5 を過剰発現させたマウスでは Irisin の血中量が増加していたことから、Irisin は PGC1- α 依存的な FNDC5 の発現増加に伴い血中量が増加し、脂肪細胞のエネルギー代謝を制御している可能性が示唆された。

6. 次に FNDC5 を過剰発現させたマウスを用いて、白色脂肪組織の変化と耐糖能への影響を検討した。その結果、FNDC5 過剰発現マウスでは、白色脂肪組織の UCP1 の発現増加が見られ、耐糖能の改善が見られた。また、血中に抗 FNDC5 抗体を添加したマウスでは、運動による白色脂肪組織の UCP1 発現増加が見られなかったことから、Irisin は運動時の脂肪細胞のエネルギー代謝制御に重要であることが明らかとなった。

今回の報告により、骨格筋における PGC1- α の発現増加が脂肪細胞のエネルギー代謝を制御することが明らかとなり、またその機構は新規に発見されたホルモン Irisin を介することが明らかとなった。Irisin の発見は、運動による肥満や糖尿病の改善作用の一端を明らかにするものであり、Irisin は今後これら疾患の新たな治療標的となることが期待される。しかしながら、現在 Irisin の作用メカニズムには不明な点が多く残されており、また脂肪組織以外の組織への影響も注目される場所である。今後 Irisin の作用メカニズムの解析が進み、新たな生活習慣病治療薬が開発されることを期待したい。

