

先天性全身性脂肪萎縮症の根治療法を目指した脂肪細胞分化メカニズムの解明

自治医科大学内分泌代謝内科・客員研究員

海老原 千尋



脂肪萎縮症は脂肪組織が減少または消失する疾患の総称で、一定以上の脂肪組織が消失すると重度のインスリン抵抗性糖尿病や高中性脂肪血症、脂肪肝など種々の糖脂質代謝異常を呈する。脂肪萎縮症の代謝異常に対してはレプチン製剤の有効性が報告され、2013年に市販が開始されたが、脂肪萎縮が改善するわけではない。また、レプチン製剤は高額なため経済的負担も大きく、2015年脂肪萎縮症は特定難病に指定された。

我が国で最も頻度の高い全身性脂肪萎縮症は2型Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy (BSCL2)である。我が国では申請者らのグループが初めてBSCL2遺伝子異常症を報告した (Ebihara et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2004)。BSCL2がコードするセイピンは398アミノ酸からなる2回膜貫通型のタンパク質と考えられているが、既知タンパク質と相同性を認めず、現在に至るまでその生理的意義については不明な点が多い。特に、脂肪細胞の発生・分化におけるセイピンの意義は未解明である。そこで本研究ではセイピンが異常をきたすことにより脂肪組織が消失するメカニズムを解明し、BSCL2遺伝子異常症において脂肪組織を回復させる治療法を開発することを目的とする。

申請者はこれまでにセイピンノックアウト (SKO) ラットを作成し解析した (Ebihara et al. *Hum Mol Genet* 2015)。SKOラットでは全身の脂肪組織が消失し、ヒトと同様に、インスリン抵抗性の糖尿病や高中性脂肪血症、脂肪肝を呈し脂肪組織の発生におけるセイピンの重要性を直接証明した。また、脂肪細胞の分化に必須の転写因子であるPPAR γ のヘテロ変異ラットを作成し、このラットでは脂肪組織の減少とともにインスリン抵抗性の糖尿病や脂肪肝を呈することを報告した (Gumbilai et al. *Diabetes* 2016)。最近、申請者らはSKOラットとPPAR γ ヘテロ変異ラットを交配し、脂肪細胞の分化に必須の転写因子であるPPAR γ のヘテロ変異導入によりSKOラットの脂肪組織が回復することを見出した。そこで本研究ではPPAR γ の抑制がセイピンノックアウトの脂肪組織回復させるメカニズムの解明を目指している。

これまでの予備検討によりSKOラット由来皮膚線維芽細胞を用いた脂肪細胞分化誘導実験ではPPAR γ アゴニストは早期過程で脂肪細胞分化を促進したが、後期過程では脂肪細胞分化を抑制した。さらに、SKOラットの残存脂肪組織において遺伝子発現を解析したところ脂肪分解酵素ATGLの蛋白質発現が亢進し、この亢進はPPAR γ ヘテロ変異により抑制されることを見出している。これらのことから、セイピンの欠失によるATGLの発現亢進および脂肪分解の促進が脂肪組織消失の一因であり、PPAR γ の作用低下によりATGLの発現および脂肪分解が抑制されることで脂肪細胞量が回復することが予想され

る（図）。この仮説をSKOラットをはじめとするモデルラットやそこから得られる細胞を用いた脂肪細胞分化誘導実験系を用いて検証中である。今後、PPAR γ やATGLを標的とした全身性脂肪萎縮症2型（BSCL2）の根治療法の開発が期待される。

図 PPAR γ の作用低下による脂肪組織回復メカニズムの作業仮説

