

## 脂肪細胞を細胞死へと導くシグナル経路の発見 ～メタボの根源である「肥満」に対する新たな薬理的アプローチとなる可能性～

身体を支持する骨は運動機能を担うとともに、造血やミネラルの貯蔵庫としても重要な器官ですが、最近の研究で骨には全身の糖・脂質代謝を活性化する内分泌機能があることが分かってきました。この骨の内分泌機能を担うのが骨の中に含まれるタンパク質の1つであるオステオカルシン(OC)です。このOCはGlaタンパクであり、分子内に3か所のカルボキシル化される領域がありますが、ホルモンとしての機能を持つのは低カルボキシル化ないしは無カルボキシル化のOCで、我々はこれをGluOCと呼んでいます。

これまでに、GluOCの糖・脂質代謝に対する影響を解析するために脂肪細胞株(3T3-L1細胞)を使用し、GluOCの効果を検証してきました。その結果、低い濃度のGluOCは脂肪細胞において糖・脂質代謝活性化ホルモンであるアディポネクチンの発現を亢進させる効果があることが分かり、その発現に至るまでのシグナル経路について明らかにしてきました。

この研究の過程で、GluOCを高濃度にすると、逆にアディポネクチンの分泌量が見かけ上低下することを見出しました。その時に約3割の脂肪細胞が細胞死することにも気が付きました。この高濃度GluOCによる細胞死は細胞膜の破綻、核の膨化および脂肪滴の小型化などを伴い、ネクローシス様の細胞死であったため、GluOC刺激により誘導されるネクローシスであることからネクロトーシスであると考えられました。この細胞死が誘発されるシグナル経路を解析する中で発見したユニークな点はGluOCが作用した脂肪細胞に隣接する脂肪細胞に対して細胞死が誘導されるという点です。つまり、GluOCが作用する脂肪細胞自体はアディポネクチンの発現が亢進し、代謝に有利な性質を獲得しますが、同時に細胞膜上にFasLという細胞死を導く因子の発現を亢進させ、このFasLが隣接した脂肪細胞に働いて細胞死を誘導するというものです。つまり、GluOCはすべての脂肪細胞に細胞死をもたらすのではなく、間引きするようにその細胞数を減少させ、生き残った多くの脂肪細胞は代謝活性の高い性質になるというものです。現在、社会問題となっているメタボリックシンドロームの根源である「肥満」に対する新たな薬理的アプローチとなる可能性を秘めています。

この研究は「Osteocalcin triggers Fas/FasL-mediated necroptosis in adipocytes via activation of p300」というタイトルで英国のオンライン科学雑誌「Cell Death & Disease」(Nature Publishing Group)の2018年12月13日の電子版に掲載されました。

この研究は、福岡歯科大学組織学分野の大谷崇仁助教と稲井哲一朗教授、同大学の平田雅人客員教授および九州大学歯学研究院の松田美穂准教授らが協力して行ったものです。

**研究者からひとこと：** GluOCは膵島β細胞、肝臓、骨格筋、小腸、脳、性腺など様々な臓器に作用することが報告されていますが、その詳細な分子メカニズムに関しては未だ不明な点が多いのが現状です。今回発表した脂肪細胞におけるGluOCの影響はその濃度による効果の違いと分子レベルでのメカニズムの一端を明らかにしたという点で非常に意義のある報告であると考えています。

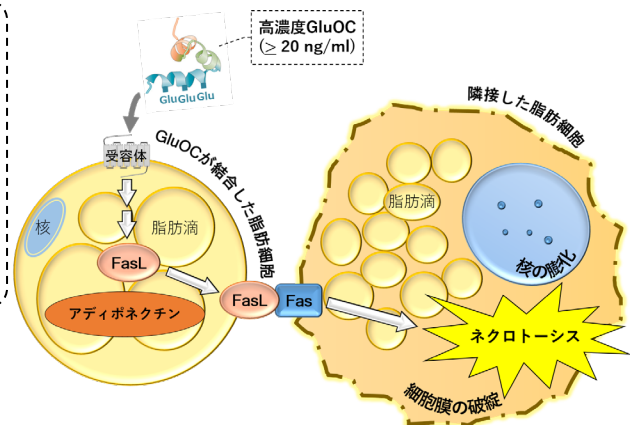


図) GluOCによって脂肪細胞の細胞死(ネクロトーシス)が誘導される分子メカニズム



大谷崇仁 助教



松田美穂 九州大学准教授

【お問い合わせ】 福岡歯科大学

客員教授 平田 雅人

電話: 092-801-0411 FAX: 092-801-4909

Mail: [hirata@college.fdcnet.ac.jp](mailto:hirata@college.fdcnet.ac.jp)