

骨基質タンパクの脂肪細胞に対する影響に関する研究 ーオステオカルシンによる脂肪細胞の細胞死誘導機序の解明ー

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	オオタニ タカヒト 大谷 崇仁
所属等	福岡歯科大学 生体構造学講座 機能構造学分野 助教
プロフィール	2012年4月から九州大学歯学研究院口腔細胞工学分野にて骨基質タンパクの1つであるオステオカルシン(OC)の脂肪細胞に対する影響について研究を開始し、OCが脂肪細胞に作用し、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こととそのシグナル伝達経路を解明し、学位論文として発表した(歯学博士号取得)。2015年4月からは同研究室にて学術研究員として勤務し、以前から確認していた高濃度のOCを脂肪細胞に作用させると逆にアディポネクチンの発現が抑制される現象の解明について着手した。2016年4月からは福岡歯科大学機能構造学分野の助教に採用され、継続してOCの研究を続け、高濃度OCによりアディポネクチンの発現が抑制される現象が脂肪細胞への細胞死誘導の影響であることとそのシグナル伝達経路を明らかにし、現在に至る。

1. 研究の概要

骨は運動器官であるとともに、ホルモンを分泌する内分泌器官として重要な働きを担っていることがここ十数年の研究で明らかとなった。中でも、骨芽細胞が分泌するオステオカルシン(OC)は、糖・エネルギー代謝の制御に重要な役割を担っている。

これらの役割の中で、私はOCが脂肪細胞に作用し、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こととそのシグナル伝達経路を解明した。これによりOCによる代謝制御の一端として脂肪細胞を介した機序が示唆され、糖尿病や肥満などの生活習慣病に対する新たな薬理学的アプローチとなる可能性を見出した。

2. 研究の動機、目的

この研究過程において、私は高濃度のOCは逆の作用-すなわちアディポネクチンの発現を抑制することに気づき、これが脂肪細胞への細胞死誘導である可能性に至った。このOCの濃度による効果の違いはその実用化を考える際に解明すべき重要なポイントとなる。

そこで、本研究では高濃度OCによって脂肪細胞に細胞死が誘導されるメカニズムを分子レベルで明らかにし、その全身的な影響について解析することを目的とした。

3. 研究の結果

今回の研究によって以下の内容が明らかとなった。脂肪細胞に高濃度のOCを作用させるとOCは脂肪細胞の細胞膜上の受容体であるGPCR6Aに結合し、セカンドメッセンジャーである細胞内cAMP(サイクリックAMP)の濃度を上昇させ、続いてPKA(プロテインキナーゼA)を活性化させる。これによりアディポネクチンの発現が亢進すると同時に、転写因子であるFoxO1の発現がする。このFoxO1の発現亢進は高濃度OCを作用させた時のみに認められる現象である。よって、高濃度OCによる脂肪細胞への細胞死誘導はこのFoxO1が重要な役割を果たす。続いてFoxO1はFasL(Fasリガンド)というデス因子(細胞死を引き起こすタンパク質)を細胞膜上に発現させ、このFasLがとなりの脂肪細胞の細胞膜上のFasという受容体に結合し、この隣

在した脂肪細胞に細胞死を誘導することを発見した。つまり、高濃度 OC による脂肪細胞の細胞死は OC がその受容体を介して結合した脂肪細胞に隣在する脂肪細胞に誘導されるということが明らかとなり、このことからすべての脂肪細胞が細胞死するのではなく、まさに間引きされるように約 3 割の脂肪細胞が細胞死し、残りの約 7 割はアディポネクチンの発現が亢進した代謝に有利な性質をもった脂肪細胞となることが示唆された。

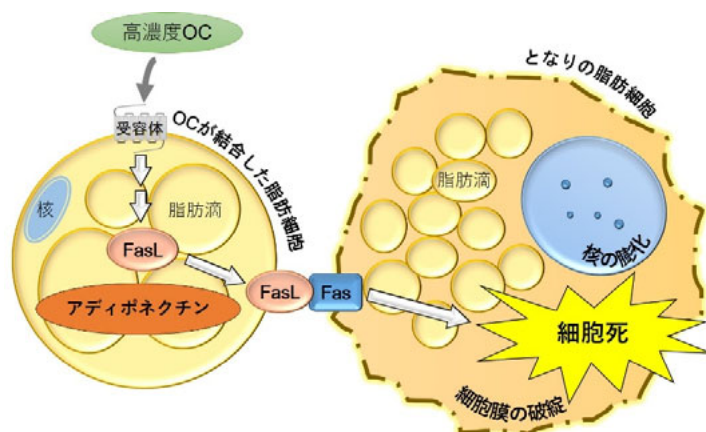


図) 高濃度OCによる脂肪細胞への細胞死誘導メカニズム

今回の研究内容は 2018 年 12 月 13 日に英国のオンライン科学雑誌「Cell Death & Disease」(Nature Publishing Group)に掲載された。

4. これからの展望

ここまでの研究で高濃度 OC の脂肪細胞に対する影響を細胞レベルで明らかにしたので、今度はマウスを用いて個体レベルで高濃度 OC の及ぼす全身的な影響を解析する予定である。

5. 社会に対するメッセージ

今回の研究で、骨基質タンパクの OC が脂肪細胞に作用し、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のと同時に、その濃度を上げると脂肪細胞に細胞死を誘導し、全体のボリュームを 3 割ほど減少させる効果が確認された。このことから、OC が生活習慣病である糖尿病や肥満の予防や治療に対して新しい戦略をもたらす可能性を有しており、今後、その他の細胞や個体レベルでの OC の効果をより詳細に検証する必要があると考える。