

## 19) 脂質代謝調節酵素 lipin-1 のメタボリックシンドロームにおける意義

研究代表者 土屋 慶容  
高橋 伸彦  
奥村 利勝

### [背景]

メタボリックシンドロームの病態の中核は内臓脂肪の過剰蓄積である。従って中性脂肪の合成過程を検討することがメタボリックシンドロームの病態解明に重要であると考えられる。Lipin-1 は脂肪萎縮症のモデルマウスの原因遺伝子として同定されたが、その後、中性脂肪合成促進に関与する酵素であることが明らかにされた。Lipin-1 は脂肪細胞分化や脂肪合成促進に働くことが報告され、更に、肝臓での脂肪酸酸化に重要な転写因子である PPAR $\alpha$  の転写共役因子として働く事が判明し、Lipin-1 は単なる酵素を超えた多機能分子と考えられる。Lipin-1 が代謝異常の病態にどのように関与するのかについては、これまでに、臨床例での肥満や耐糖能異常、メタボリックシンドロームにおいて、脂肪細胞の lipin-1 遺伝子発現は低下すること、さらに減量で回復する事が報告されている。一方、脂肪細胞特異的 lipin-1 遺伝子の過剰発現マウスでは、肥満を呈するものの、全身の糖代謝は改善すると報告されている。以上のことから、脂肪細胞における lipin-1 の遺伝子発現量と全身の糖代謝は関連する事が示唆されたが、肥満や代謝異常における脂肪細胞の lipin-1 遺伝子発現低下が、どのようなメカニズムでおこるのかに対する詳細な分子メカニズムは未解明である。

本研究では、肥満の病態における脂肪細胞での lipin-1 遺伝子発現低下機序の解明を目的とした。TNF $\alpha$  は肥満の病態の形成に重要なサイトカインである事が知られており、本研究では TNF $\alpha$  が脂肪細胞の lipin-1 発現を低下させるのではないかと仮説を立て、これを検証した。

### [方法]

脂肪細胞のモデルとして 3T3-L1 細胞を用いた。3T3-L1 細胞を脂肪細胞として十分に分化させた後、TNF $\alpha$  を添加し、lipin-1 の遺伝子発現量の変化を real-time PCR 法を用いて測定した。また、各種シグナル阻害剤を TNF $\alpha$  添加一時間前に添加し、TNF $\alpha$  に

よる lipin-1 遺伝子発現変化のメカニズムを検討した。

[結果]

- 1) TNF $\alpha$  (0.002-2 nM) は 3T3-L1 脂肪細胞における lipin-1A 及び lipin-1B の mRNA 発現を濃度及び時間依存的に低下させた。
- 2) TNF $\alpha$  による lipin-1A 及び lipin-1B mRNA 発現低下作用は、AG490 (Jak2 阻害剤) でブロックされた。
- 3) 既存の他の TNF $\alpha$  の細胞内シグナル伝達に関与する NF- $\kappa$ B, MAPK, ceramide, wnt シグナルについても検討を行ったが、TNF $\alpha$  による lipin-1 の遺伝子発現低下作用に影響を認めなかった。

[考察]

本研究は、脂肪細胞における lipin-1 の遺伝子発現は TNF $\alpha$  にて低下することを見いだした。この成績は肥満個体での脂肪細胞 lipin-1 発現低下というこれまでのヒトにおける知見を、脂肪細胞に TNF $\alpha$  を添加する in vitro の肥満モデルで証明したことを意味する。従って、肥満者での脂肪細胞 lipin-1 発現低下は、脂肪細胞で活性が亢進している TNF $\alpha$  がそのメカニズムの主体をなしていると考えられる。これまでの多くの研究から脂肪細胞における TNF $\alpha$  の影響

は NF- $\kappa$ B などいくつかの細胞内刺激伝達シグナル経路が関与することが明らかにされているため、TNF $\alpha$  による lipin-1 発現低下のメカニズムに関与するシグナル経路を解明することを次に試みた。NF- $\kappa$ B, MAPK, ceramide, wnt シグナルの関与を調べる為に、各シグナル伝達の阻害剤などを用いて検討したが、いずれも TNF $\alpha$  による lipin-1 発現低下に影響を及ぼさなかった。一方 Jak2 シグナル阻害剤である AG490 は TNF $\alpha$  による lipin-1 発現低下をブロックしたことから、細胞内の Jak2 シグナルが TNF $\alpha$  による lipin-1 発現低下に関与する事が示唆された。この成績は Jak2 シグナルが脂肪細胞 lipin-1 発現に関与することを初めて示唆したものである。以上の成績は lipin-1 発現調節メカニズムの解明に寄与することに加えて、Jak2 シグナル経路をターゲットに lipin-1 発現を調節し、肥満における代謝異常の改善につながる新たな治療法開発へ進展することが期待できる。

以上の成績は下記に報告した

Tsuchiya Y, Takahashi N, Yoshizaki T, Tanno S, Ohhira M, Motomura W, Tanno S, Takakusaki K, Kohgo Y, Okumura T. A Jak2 inhibitor, AG490, reverses lipin-1 suppression by TNF-alpha in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 382:348-52, 2009