



本件の報道解禁につきましては、平成 31 年 3 月  
20 日(水)午前 0 時以降にお願いいたします。

平成 31 年 3 月 15 日

## 肥満による基礎代謝低下の分子メカニズムを解明 ～肥満や脂肪肝の新たな治療方法確立が期待～

### 【本研究成果のポイント】

- 肥満や過栄養の状態では、脂肪細胞からの熱産生が低下し、基礎代謝が下がることで、一層、肥満が助長されるという悪循環が生じることが知られていますが、そのメカニズムは解明されていませんでした。
- 過栄養状態では、脂肪細胞内の Pin1 と名づけられているプロリン異性化酵素が増加し、熱産生に関わる UCP-1 の発現が減少することで基礎代謝量を低下することを発見しました。
- Pin1 を抑制することで、基礎代謝を上昇させ、肥満を中心としたメタボリックシンドローム改善に繋がる新しい治療方法の確立が期待されます。

### 【概要】

広島大学大学院医歯薬保健学研究科の中津祐介講師、浅野知一郎教授らの研究グループは、肥満や脂肪肝の発症には、Pin1 と名づけられているプロリン異性化酵素(図4)の増加が不可欠な役割を果たすことを明らかにしました。

肥満や過栄養の状態では、脂肪細胞内で Pin1 が増加し、細胞内の転写共役因子 PRDM16 に結合して分解を誘導することで、熱産生に関与する UCP-1 の発現が抑えられることを示しました。これによって、基礎代謝低下により、肥満や脂肪肝の憎悪が助長されることがわかります。さらに、Pin1 遺伝子を欠損するマウスでは、脂肪細胞からの発熱量が高く、高脂肪食を与えても肥満や脂肪肝を発症しないことを示しました(図5)。

本研究の結果から、過剰になっている Pin1 の機能を抑制することで、肥満や脂肪肝の治療方法に繋がれる可能性が示唆された。

本研究結果は、2019年3月19日午前11時(日本時間の2019年3月20日午前0時)に、米国学術誌「Cell Reports」のオンライン版に掲載される予定です。

### <発表論文>

#### 論文タイトル

Prolyl isomerase Pin1 suppresses thermogenic programs in adipocytes by promoting degradation of transcriptional co-activator PRDM16

#### 著者

中津 祐介<sup>1</sup>、松永 泰花<sup>1</sup>、山本屋 武<sup>1</sup>、上田 晃嗣<sup>1</sup>、井上 賢紀<sup>1</sup>、水野 優<sup>1</sup>、中西 魅加子<sup>1</sup>、佐野 朋美<sup>2</sup>、山脇 洋輔<sup>3</sup>、櫛山 暁史<sup>4</sup>、迫田 秀之<sup>5</sup>、藤城 緑<sup>6</sup>、梁明秀<sup>7</sup>、小野 啓<sup>8</sup>、南野 徹<sup>9</sup>、高橋 伸一郎<sup>10</sup>、大野 晴也<sup>11</sup>、米田 真康<sup>11</sup>、高橋 圭<sup>12</sup>、石原 寿光<sup>6</sup>、片桐 秀樹<sup>12</sup>、西村 英紀<sup>2</sup>、兼松 隆<sup>3</sup>、山田 哲也<sup>12, 13</sup>、浅野 知一郎<sup>1</sup>

1. Department of Medical Science, Graduate School of Medicine, Hiroshima University

2. Department of Periodontology, Division of Oral Rehabilitation, Faculty of Dental Science, Kyushu University

3. Department of Cellular and Molecular Pharmacology, Division of Basic Life Sciences, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University
4. Division of Diabetes and Metabolism, Institute for Adult Diseases, Asahi Life Foundation
5. Division of Neurology, Respiriology, Endocrinology, and Metabolism, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki
6. Division of Diabetes and Metabolic Diseases, Nihon University School of Medicine
7. Department of Microbiology, Yokohama City University of Medicine
8. Department of Clinical Cell Biology, Chiba University Graduate School of Medicine
9. Department of Cardiovascular Biology and Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
10. Departments of Animal Sciences and Applied Biological Chemistry, Graduate School of Agriculture and Life Sciences, The University of Tokyo
11. Department of Molecular and Internal Medicine, Institute of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University
12. Division of Molecular Metabolism and Diabetes, Tohoku University Graduate School of Medicine
13. Department of Molecular Endocrinology and Metabolism, Tokyo Medical and Dental University

#### **掲載雑誌**

Cell Reports

#### **DOI**

10.1016/j.celrep.2019.02.066

#### **【背景】**

糖尿病、脂肪肝、虚血性疾患などの疾患の最大の原因は肥満ですが、その要因は生活習慣の問題と考えられており、肥満に至る分子メカニズムの解明は不十分に留まっております。

肥満の成因は、食事で摂取したカロリー量だけではなく、個人個人の基礎代謝の高低も大きく影響しています。基礎代謝には体内からの熱産生が大きく関与しますが、その熱産生を担う UCP-1 を有するのは、脂肪細胞の内、褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞です（図2）。ヒトの場合、成人以降には、褐色あるいはベージュ脂肪細胞が減少するため、基礎代謝が落ちて太りやすくなることが知られています。さらに、肥満者や糖尿病患者では、一層、熱産生や基礎代謝が低下しており、体重の減量が困難になっています。しかしながら、肥満者に起こる基礎代謝低下の分子メカニズムはこれまで明らかにされていませんでした。その一方、近年では、熱産生能力を上昇させ、基礎代謝量を上げることが、肥満に対する新しい治療手段として注目されています。

#### **【研究成果の内容】**

本研究グループは、肥満や過栄養の状態では、なぜ基礎代謝（脂肪細胞からの熱産生）が低下してしまうのかに注目し、肥満や過栄養の状態にしたマウスの脂肪組織では、Pin1 が著しく増加している一方、Pin1 遺伝子を脂肪細胞で特異的に欠損させたマウス（Pin1 KO マウス）は、通常食では体重に差を生じないが、高栄養の食事を与えても肥満や脂肪肝を発症しないことを見出しました。また、Pin1 KO マウスは、4℃の低温下に24時間おいても、体温が低下しにくいことが判明しました。

さらに、基礎代謝に大きな影響を及ぼしている脂肪細胞からの熱産生と Pin1 の関係に着目しました。脂肪細胞からの熱産生は UCP-1 によって引き起こされ、UCP-1

の発現上昇は転写共役因子である PRDM16 が重要な役割を担っております。脂肪細胞で Pin1 が多くなると、Pin1 が PRDM16 に結合すること、そして PRDM16 は分解されてしまうことを見出しました。以上により、UCP-1 の発現量が減少し、脂肪細胞からの熱産生が抑制されることを証明するに至りました（図3）。

また、本研究の成果により、過剰な Pin1 の機能を阻害し、基礎代謝の増加を導くことによって、肥満や糖尿病等の生活習慣病の改善に応用できる可能性が示唆されることになりました（図1）。

【今後の展開】

今後は、過剰な Pin1 を化合物によって阻害する方法で、脂肪肝や NASH（悪性度の高い脂肪肝）、肥満の治療に役立てたいと考えています。そこで、Pin1 に特異的な阻害化合物の開発を、東京大学創薬機構及び東京薬科大学と共同で開発を進めており、現在は開発した新規化合物3件について海外特許として出願しています。これらの新規化合物を用いて、NASH や肥満の治療方法の確立が期待できます。

【参考資料】

図1.

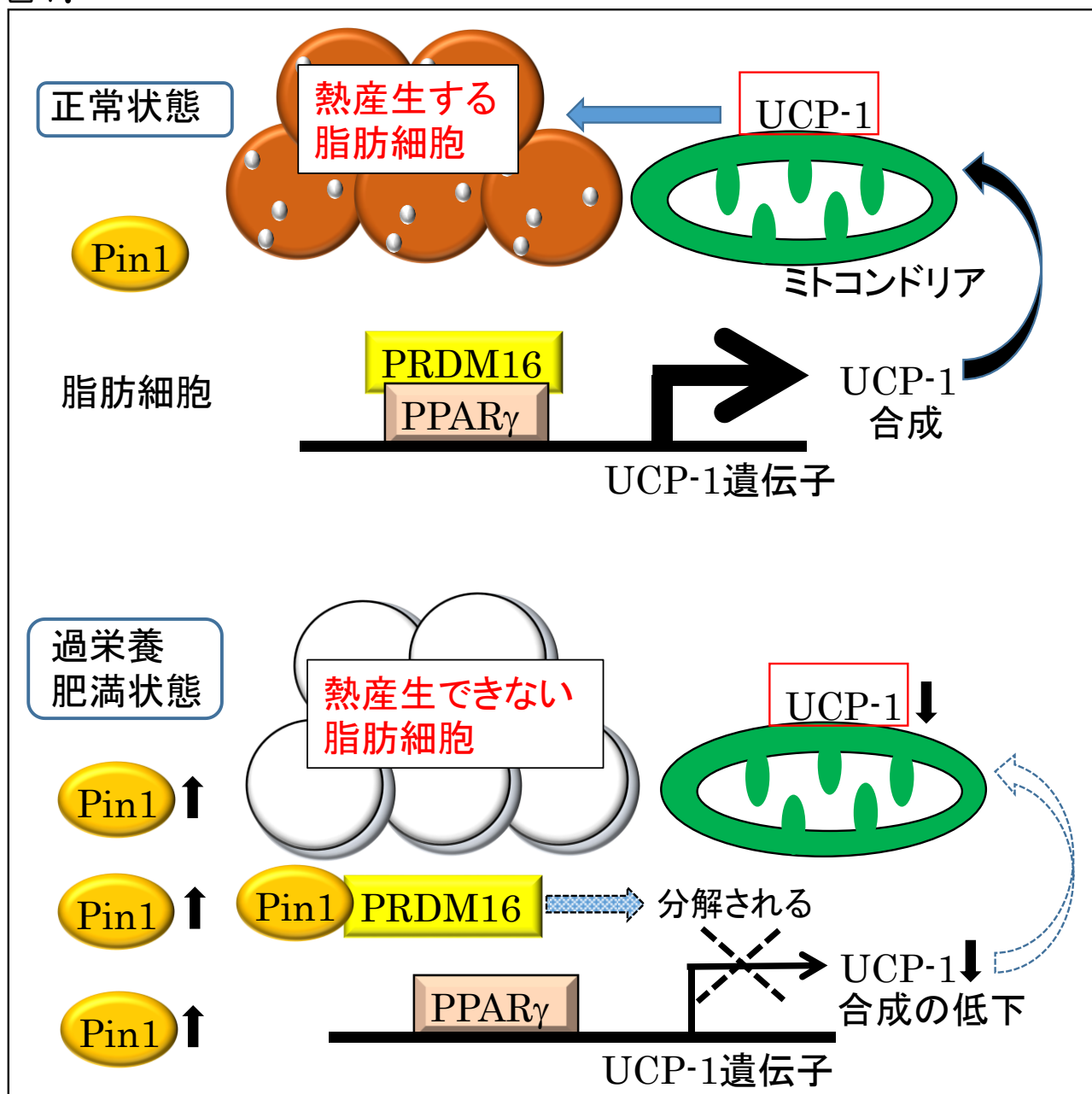
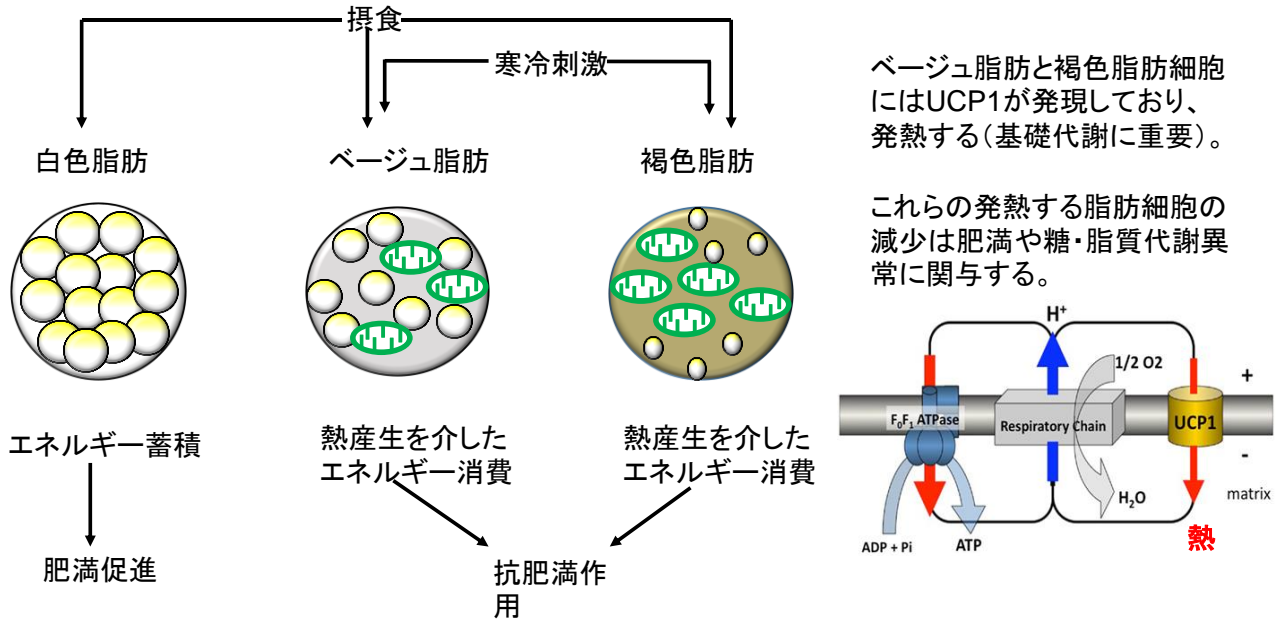


図2.

脂肪細胞は大きく白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞に分類される

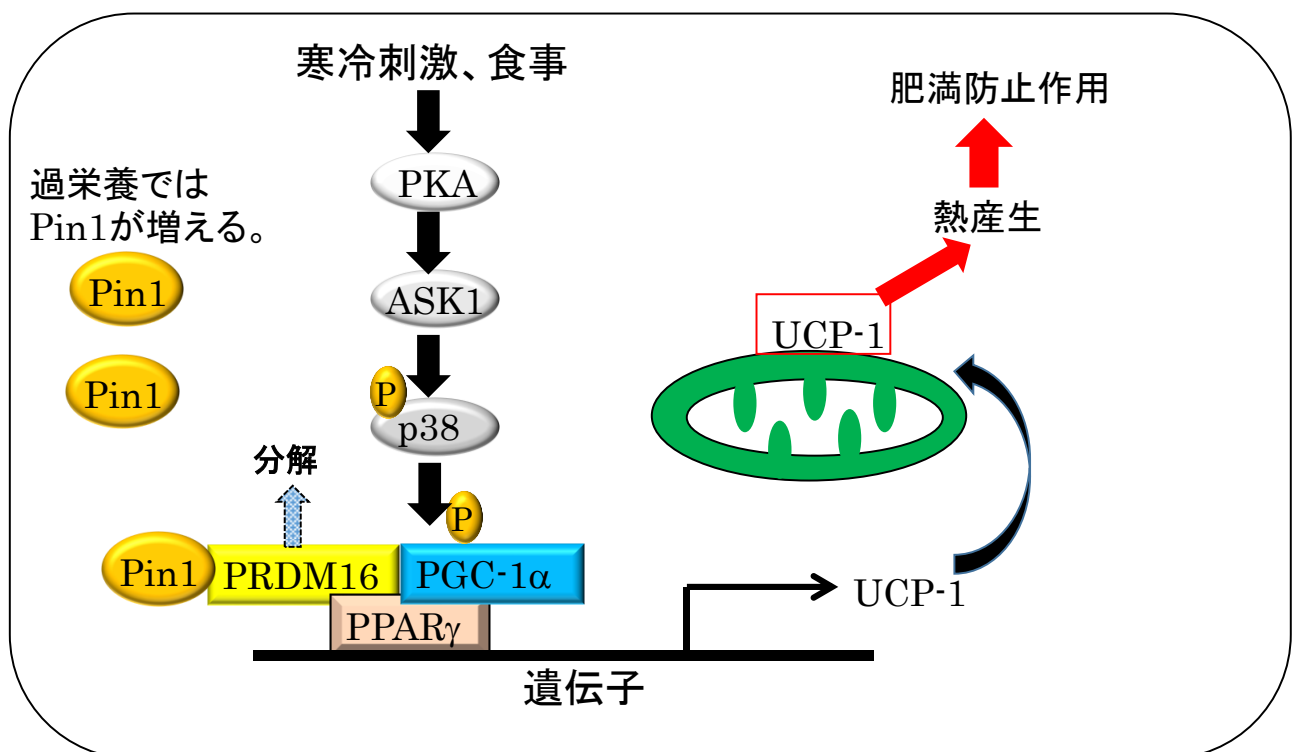


白色脂肪細胞は中性脂肪を蓄えこむ役割を果たしており、一般的に脂肪と理解されているものです。それに対し、褐色脂肪細胞は熱を産生する機能を有しており、低温に対する耐性や基礎代謝を上昇させる役割を担っています。さらに、近年、白色脂肪細胞の一部は、寒冷刺激などによって部分的に褐色化して熱を産生することが知られており、これはベージュ脂肪細胞と呼ばれています。すなわち、褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞は、基礎代謝を上昇させて、肥満を抑制する機能を有しているといえます。

これらの脂肪細胞で熱産生に関わっているのは、ミトコンドリア膜に存在する UCP-1 (脱共役タンパク質 1) というタンパクです。UCP-1 の中をH<sup>+</sup>イオンが通過することで熱が産生されます。つまり、UCP-1 の量が脂肪細胞からの熱産生量を規定しているというわけです。

図3.

UCP-1 の発現量は転写共役因子 PRDM16 によって促進される



UCP-1 の量は、DNA から読まれる過程（転写）によって規定されます。具体的には、UCP-1 の DNA の上流部分に、PPAR $\gamma$ 、PGC-1 $\alpha$ 、PRDM16 から構成される複合体が結合すると、UCP-1 の mRNA が合成されます。UCP-1 の mRNA から、UCP-1 タンパクが合成されて、これがミトコンドリア内の膜に組み込まれて、熱産生に関与します。

Pin1 は PRDM16 に結合して、分解を誘導する機能を有することが、本研究グループによって解明されました。過栄養で Pin1 量が増加することで、PRDM16 が分解されてしまい、UCP-1 が作られなくなるのです。

図4.

プロリン異性化酵素によるタンパクの構造変化を示す図



Pin1 はプロリン異性化酵素の一つであり、過栄養や肥満に伴って発現量が顕著に増加する

タンパクはアミノ酸がペプチド結合で連なって形成されていますが、Pin1 は、リン酸化セリン/リン酸化トレオニンと、プロリンの間のペプチド結合を cis から trans へと構造変化させることで、そのタンパク自体の機能変化や分解を誘導するユニークな酵素です。今回の研究では、PRDM16 が Pin1 のターゲットとして新規に発見されました。

図5.

高脂肪食負荷による Pin1 の増加と、Pin1 欠失による UCP-1 量増加と脂肪肝改善

① 普通のマウス

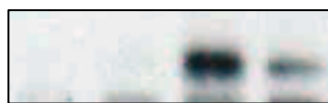
高脂肪食 → 脂肪細胞での Pin1 発現量が顕著に増加 → 基礎代謝の低下



普通食 高脂肪食

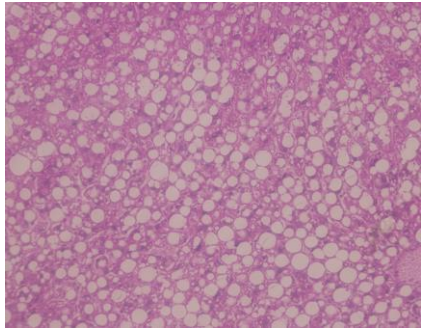
② Pin1 を欠損させたマウス (Pin1 KO)

Pin1 遺伝子を欠損 → 脂肪細胞での UCP-1 発現量が顕著に上昇 → 基礎代謝の上昇



コントロールマウス Pin1 KO マウス

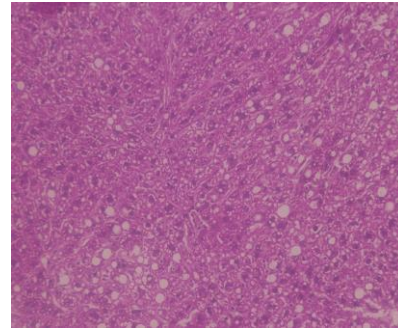
③



高脂肪食を与えたコントロールマウスの肝臓



**脂肪肝を発症**



高脂肪食を与えたPin1 KOマウスの肝臓



**脂肪肝を発症しない**

※白く見える箇所が脂肪滴

マウスに高脂肪の食餌を与えると、脂肪細胞において Pin1 の量が顕著に増加します (①)。このため、UCP-1 量が低下します。一方、脂肪細胞の Pin1 を欠損させた (Pin1 KO) マウスでは、脂肪細胞の UCP-1 の発現量が顕著に高く (②)、高脂肪食を与えても肥満や脂肪肝を発症しません。(③) は Pin1 KO で肝臓への脂肪蓄積が少ないことを示しています)。

【お問い合わせ先】

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 (医)  
基礎生命科学部門 医化学 教授 浅野 知一郎  
TEL : 082-257-5135  
E-mail : [tasano@hiroshima-u.ac.jp](mailto:tasano@hiroshima-u.ac.jp)

発信枚数 : A4版 6枚 (本票含む)