

新たな脂肪蓄積遺伝子の発見とその分子機構の解明 —肥満症とそれに伴う代謝異常症の治療ターゲットになる可能性—

国立大学法人群馬大学（高田邦昭学長）は、遺伝子変異マウスを用いて、新たな脂肪蓄積遺伝子 ALK7 の発見とその作用機構の分子機序を明らかにしました。群馬大学生体調節研究所（岡島史和所長）・遺伝生化学分野の與五沢里美研究員、泉哲郎教授らの研究グループと、東京医科歯科大学（大山喬史学長）大学院医歯学総合研究科・分子内分泌代謝学分野の小川佳宏教授との共同研究の成果です。

近年、カロリーの過剰摂取や運動不足により、肥満症やそれに伴う糖尿病、代謝異常症が増加の一途をたどっており、社会的な問題となっています。これら疾患の発症には、さまざまな環境要因と遺伝的要因が関わっていますが、その遺伝的要因、特に単独で大きな効果を持つ遺伝子異常については十分解明されていません。

今回、私たちは、肥満・糖尿病を呈するマウスを用いた遺伝学的解析から、ALK7 遺伝子の変異が、脂肪細胞における脂肪分解を亢進して、脂肪重量を減少することにより、体重の減少、耐糖能の改善を引き起こすことを明らかにしました。これらの成果は、新たな脂肪蓄積遺伝子とその作用機序の発見のみならず、この ALK7 シグナル系が、肥満症やそれに伴う疾患に対する新たな治療ターゲットとなる可能性を示唆しています。

本研究成果は、米国の学術専門誌「Diabetes」（オンライン速報版）に8月28日（米国時間）に発表されました。

1、背景

肥満症は、皮下や内臓周囲に存在する脂肪細胞に脂肪が過剰に蓄積した状態です（図1）。しかし脂肪細胞は、単に過剰なエネルギー源を貯蓄するだけではなく、さまざまな生理活性物質（アディポサイトカイン）を分泌し、生体機能の調節に大きな役割を担っていることがわかってきました。それらアディポサイトカインは、肥満による脂肪細胞の肥大化により、その産生・分泌される種類が変化し、インスリン抵抗性や慢性炎症状態を引き起こします。したがって脂肪の蓄積は、糖尿病や高脂血症、高血圧など、さまざまな病気の元になります。このことから、脂肪細胞における脂肪蓄積と分解のバランスを制御する機構の解明は、メタボリックシンドロームの発症機序を明らかにする手がかりになると考えられます（図2）。

2、研究手法と成果

本グループはこれまで、肥満・糖尿病マウスの遺伝学的解析から、マウス第2染色体上に脂肪重量を減少させ、脂肪細胞サイズを小型にする遺伝子領域を同定しました。今回の研究では、さらに、この脂肪重量の減少が、TGFβ受容体ファミリーの一つである ALK7 という遺伝子の変異によることを見出しました(図3)。つまり、正常な ALK7 遺伝子は、脂肪細胞に脂肪を蓄積させる作用があることがわかりました。そこで、この ALK7 遺伝子がどのようにして脂肪を蓄積させるのか詳しく調べてみました。その結果、ALK7 は、成熟脂肪細胞に強く発現し、肥満状態において、脂肪分解酵素（リパーゼ）の発現を抑制することによって脂肪を蓄積させることが明らかになりました。逆に ALK7 変異脂肪細胞では、脂肪分解酵素の発現が亢進し、脂肪蓄積が抑制され、脂肪細胞が小型化します(図4)。そのため ALK7 変異マウスでは、脂肪重量および体重が減少し、その結果、耐糖能とインスリン抵抗性の改善と、脂肪分解促進による効率的な脂質燃焼（呼吸商の低下）が認められました(図5)。

以上をまとめますと、ALK7 は、肥満や過栄養状態で活性化し、脂肪細胞における脂肪分解を抑制して、脂肪を蓄積させる働きがあることがわかりました(図6)。これらの知見は、メタボリックシンドローム発症機序の一端を明らかにする重要な発見であると考えられます。

3、今後の展開

上記のように、ALK7 は、脂肪を蓄積させる作用がありますが、この作用は、インスリン抵抗性や慢性炎症状態を惹起させてしまいます。一方、ALK7 変異マウスでは、肥満状態において、脂肪重量・体重を減少させるとともに、耐糖能とインスリン抵抗性の改善、脂質燃焼の促進を認めます。このことから、ALK7 シグナルを抑制できれば、肥満症やそれに伴う代謝異常の改善や、合併疾患の予防につながると考えられ、今後、この ALK7 シグナルをターゲットとした治療法開発の可能性が期待されます。