



# プレスリリース Press Release

Date : 2017. 8. 31

表題 :

食べても太りにくい！肥満・糖尿病治療に新たな光

脂肪細胞の褐色化を抑えるブレーキを発見

—亜鉛運搬の調節により食べても太りにくい体質の開発へ—

## 趣旨

群馬大学生体調節研究所分子糖代謝制御分野の福中彩子助教と藤谷与士夫教授、順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学の綿田裕孝教授、徳島文理大学薬学部病態分子薬理学の深田俊幸教授らの研究チームは、亜鉛トランスポーターのひとつである ZIP13 が脂肪細胞の褐色化にブレーキをかけている調節因子であることをつきとめました。脂肪組織の ZIP13 を特異的に阻害する薬剤を開発すれば、エネルギーを貯める皮下白色脂肪組織内にエネルギーを消費するベージュ脂肪細胞を誘導することによる、肥満や糖尿病に対する新たな治療法開発に結びつくものと期待されます。本研究成果は、英国科学誌「PLoS Genetics」に、8 月 30 日現地時間午後2時(日本時間 8 月 31日午前3時)に公開されます。

## 公開期日等

英国科学誌「PLoS Genetics」平成 29 年 8 月 30 日掲載(日本時間 8 月 31 日午前3時)

## 本研究成果のポイント

- 亜鉛トランスポーターZIP13 を欠損したマウスの皮下脂肪組織中では、*Ucp1* などの褐色脂肪細胞マーカーを有するベージュ脂肪細胞が誘導されており、エネルギー消費量が増加し、高脂肪食を与えても太りにくいことが明らかとなりました。
- ZIP13 を欠損した細胞では、ベージュ脂肪細胞の分化過程で C/EBP- $\beta$  蛋白質が持続的に蓄積し、そのことが脂肪細胞が褐色化しやすくなる理由と考えられました。
- ZIP13 を標的とした新たな肥満・糖尿病治療薬開発が期待出来ます。

## 研究背景・概要

欧米に多い肥満を伴う 2 型糖尿病患者数は日本人においても増加の一途をたどっており、その病態の解明と、新しい治療薬の開発は重要な課題であります。肥満の病態形成に重要な役割を果たす脂肪細胞には、エネルギーを貯める白色脂肪細胞と、エネルギーを消費する褐色脂肪細胞が存在します。近年、白色脂肪組織中に寒冷刺激などにより誘導される褐色脂肪様のベージュ脂肪細胞が発見され、この細胞を増加（脂肪細胞の褐色化）させることで肥満や糖尿病が改善することが示唆されています。そのため、ベージュ脂肪細胞の量を人為的に増加させる方法の開発が創薬の領域で注目を集めています(図 1)。

また、亜鉛が様々な生体の恒常性維持に必要であることは、以前からよく知られています。近年、亜鉛の輸送に関わる亜鉛トランスポーターが同定され、亜鉛トランスポーターを介する細胞間、臓器間あるいはオルガネラ間の亜鉛の流れ、すなわち「亜鉛シグナル」が生命活動に深く関わるシグナル伝達システムの一部を担うことが示されています。そのような背景のもと、亜鉛シグナルの健康と病気への関与に注目が集まっています。一方で、糖尿病などの生活習慣病における亜鉛や亜鉛シグナルの役割とその分子メカニズムはほとんど明らかにされておらず、我々の研究グループではその解明にむけて、ここ十年来、取り組んできました。

亜鉛トランスポーター ZIP13 の欠損マウスや ZIP13 の機能喪失型変異を有するエーラス・ダンロス症候群の患者では、脂肪量が少ないことが報告されていたことから、我々は脂肪組織における ZIP13 の役割について解析を進めました。その結果、*Zip13* 欠損マウスでは、皮下脂肪組織においてベージュ脂肪細胞が増加し、エネルギー消費量が増加していることを見出しました。またこのマウスは高脂肪食を与えても太りにくいことを明らかにしました(図 2)。ZIP13 はゴルジ体から細胞質内へ亜鉛を輸送するタンパク質として知られていますが、ZIP13 を介した亜鉛の流れが脂肪細胞褐色化抑制に必要であることがわかりました。さらに詳細な解析の結果、ZIP13 を欠損した細胞ではベージュ脂肪細胞の分化過程で C/EBP- $\beta$ 蛋白質の蓄積が持続し、そのことにより脂肪細胞褐色化進展に極めて重要な PRDM16 タンパク質が増加し、脂肪細胞が褐色化しやすくなると考えられました。

## 社会的意義とこれからの展望

近年の解析により、ヒト褐色脂肪細胞はマウスのベージュ脂肪細胞の特徴を有していることが明らかにされていることから、どのようにマウスのベージュ脂肪細胞が増えるかを明らかにすることは、ヒトの褐色脂肪細胞を増加させる際の手がかりになると同時に、肥満に対する新しい治療法に発展する可能性があります。今回の私たちの研究から、亜鉛トランスポーター ZIP13 を欠損させることによりベージュ脂肪細胞が増加することが明らかになったので、将来的には脂肪組織の ZIP13 を特異的に阻害する薬剤を開発できれば、肥満・糖尿病に対する新たな治療法に繋がることが期待されます。

## 論文情報

<タイトル>

Zinc transporter ZIP13 suppresses beige adipocyte biogenesis and energy expenditure by regulating C/EBP- $\beta$  expression

<著者名>

Ayako Fukunaka, Toshiyuki Fukada, Jinhyuk Bhin, Luka Suzuki, Takamasa Tsuzuki, Yuri Takamine, Bum-Ho Bin, Toshinori Yoshihara, Noriko Ichinoseki-Sekine, Hisashi Naito, Takeshi Miyatsuka, Shinzaburo Takamiya, Tsutomu Sasaki, Takeshi Inagaki, Tadahiro Kitamura, Shingo Kajimura, Hirotaka Watada, Yoshio Fujitani

<雑誌>

PLoS Genetics

<DOI>

10.1371/journal.pgen.1006950

## 用語説明

### \*白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞

私たちの体の中には白色脂肪と褐色脂肪の 2 種類の脂肪細胞が存在します。両者ともに脂肪を蓄える能力を持ちますが、生理的な役割は対照的です。白色脂肪細胞は余剰なエネルギーを中性脂肪として蓄えます（エネルギーを貯蔵）。一方で褐色脂肪細胞は、ミトコンドリア内膜に存在する脱共役タンパク質 UCP1(uncoupling protein 1)を介して脂肪分解から得たエネルギーを熱として散逸させます（エネルギーを消費）。そのため褐色脂肪細胞を増やすことにより太りにくくなることが知られています。実際に、ヒト成人において、褐色脂肪量は体脂肪量と逆相関を示すことが明らかにされています。

### \*ベージュ脂肪細胞

マウスには少なくとも 2 種類の褐色脂肪細胞があることが知られており、1 つは肩甲骨付近に存在する古典的な褐色脂肪細胞で、もう 1 つは、皮下の白色脂肪組織に散在的に出現する UCP1 陽性の細胞で、寒冷刺激などの刺激に応じて誘導されるベージュ脂肪細胞です。近年の解析により、ヒトの成人の褐色脂肪細胞の多くはベージュ脂肪細胞であることが明らかにされており、そのためベージュ脂肪細胞の分化や熱産生に働く調節経路を明らかにすることで、全身のエネルギー消費量が増加し、肥満や糖尿病に対する治療法の確立が目指せるものと考えられています。

### \*脂肪細胞の褐色化

白色脂肪組織中には様々な環境刺激によって分化誘導（褐色化）されるベージュ脂肪細胞が存在します。白色脂肪細胞がベージュ脂肪細胞へ分化転換する過程や、前駆脂肪細胞からベージュ脂肪細胞への分化過程を脂肪細胞の褐色化といいます。本研究により、ZIP13 は前駆脂肪細胞からベージュ脂肪細胞への分化過程を制御していることを見出しました。

### \*亜鉛トランスポーターZIP13

亜鉛トランスポーターとは、生体内において亜鉛の恒常性維持を担う輸送体で、その機能と構造的特徴から ZIP と ZnT に分類されます。ZIP13 は ZIP ファミリーに属し、ゴルジ体から細胞質内へと亜鉛を輸送します。Zip13 欠損マウスや ZIP13 の機能喪失型変異を有するエーラス・ダンロス症候群の患者では結合組織の脆弱性や骨形成不全が観察されることが報告されています。

### 添付図

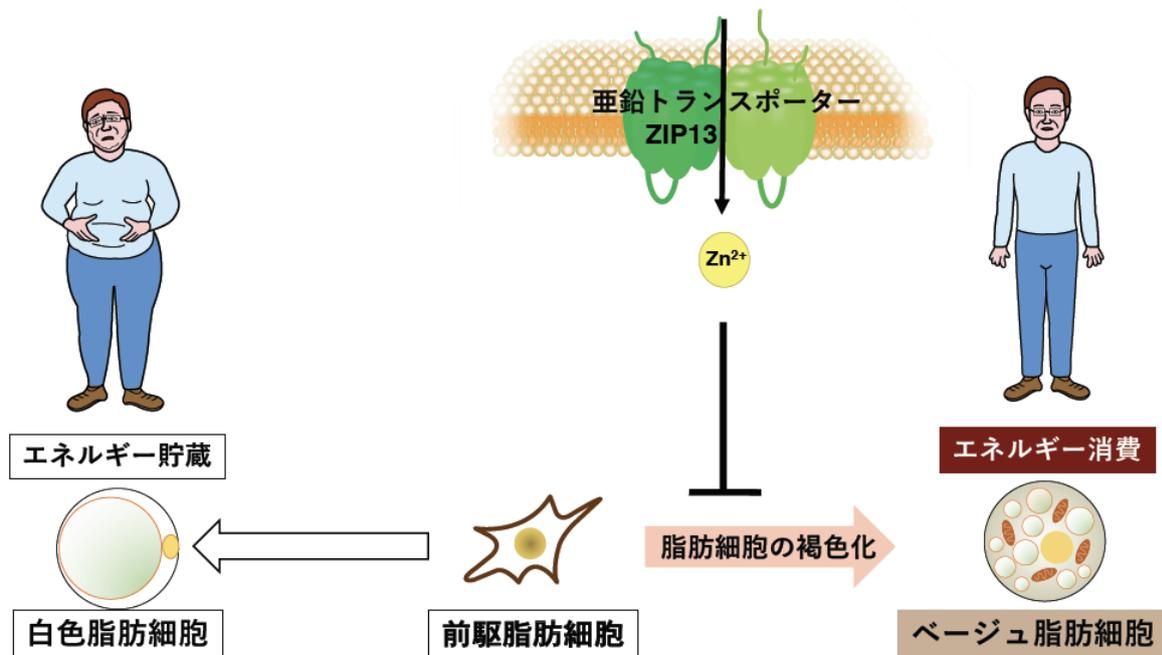


図1 今回の研究で明らかになった脂肪細胞褐色化における ZIP13 の役割  
亜鉛トランスポーターZIP13 は前駆脂肪細胞からベージュ脂肪細胞への分化（脂肪細胞の褐色化）を抑制します。特に ZIP13 を介した亜鉛の流れが褐色化抑制に大事であることが判明しました。ZIP13 を阻害することによりベージュ脂肪細胞が増加し、エネルギー消費量が増え、肥満になりやすくなると考えられます。

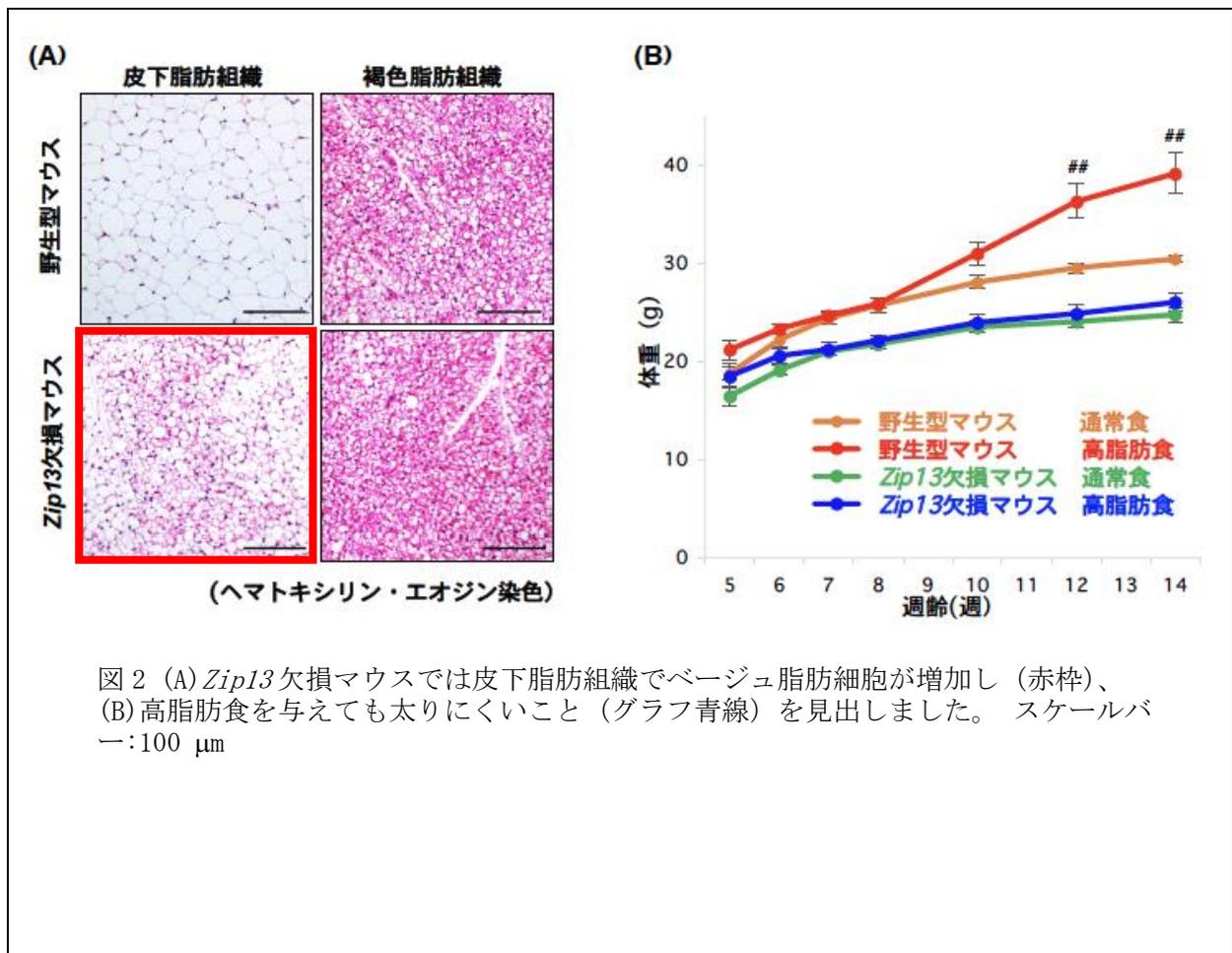


図 2 (A) *Zip13* 欠損マウスでは皮下脂肪組織でベージュ脂肪細胞が増加し (赤枠)、  
 (B) 高脂肪食を与えても太りにくいこと (グラフ青線) を見出しました。スケールバー: 100  $\mu\text{m}$

謝辞：なお、本研究は JSPS 科研費 JP16K09764, JP26860700, JP24790936, JP25461364, JP17H04011、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED) 「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、アステラス病態代謝研究助成金、車両競技公益資金記念財団等の研究助成をうけ行われました。

本件に関しますお問い合わせ先：

(群馬大学)

生体調節研究所分子糖代謝制御分野・助教 福中 彩子

生体調節研究所分子糖代謝制御分野・教授 藤谷与士夫

生体調節研究所・研究所庶務係 (広報担当)

TEL 027-220-8822