

皮下脂肪組織の性差形成機構の解明

和田 平

(日本大学薬学部)

【背景】

近年、我が国において生活習慣の変化に伴い肥満数が増加し、深刻な社会問題となっている。成人の腹部脂肪分布には性差があり、男性では内蔵脂肪型肥満が多く、女性では皮下脂肪が蓄積しやすいことが知られている⁽¹⁾。内蔵脂肪の増加は糖尿病などの生活習慣病のリスクファクターであることから、脂肪蓄積分布の違いが糖尿病の発症率における性差の要因とされている⁽²⁾。また近年、シフトワークによる糖尿病などの生活習慣病の発症リスクの増加のメカニズムは明らかではないが、不規則な生活習慣が生体内の時計システムに強い影響を与えていることも要因の一つと予測されている⁽³⁾。性差特有の脂肪形成および脂肪細胞の機能特性に密接に関与している性ホルモンが、生体内の時計システムにも強い影響を与えていることが示唆されているもの^(4,5)、脂肪組織の概日リズムへの影響は未だ明らかにされていない。

【目的】

本研究では、内蔵脂肪組織および皮下脂肪組織の機能性差を日内変動の観点から明らかにする。

【方法】

雌雄野生型マウス（16週齢）の明期および暗期における血液生化学的検査および脂肪組織の遺伝子発現量について検討を行った。

【結果および考察】

雄マウスの血中遊離脂肪酸濃度はZeitgeber time (ZT) 10(明期)に高く、ZT22(暗期)に低いといった日内変動を示した(Fig. 1)。一方、雌マウスの血中遊離脂肪酸濃度には、日内変動は認められなかった(Fig. 1)。遊離脂肪酸は、脂肪細胞内に蓄えられた中性脂肪が分解され、グリセロールとともに血液中に放出されることから、血中グリセロール濃度を測定した。その結果、いずれのマウスにおいてもZT10(明期)に高く、ZT22(暗期)に低い日内変動を示した

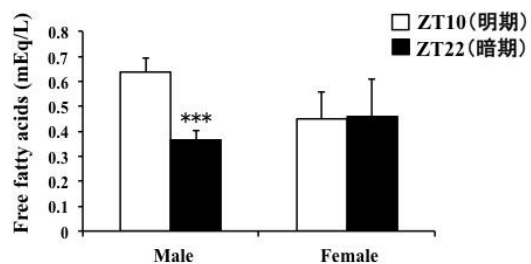


Fig. 1. 血中遊離脂肪酸量の日内変動 (n=3-5) ***P<0.001

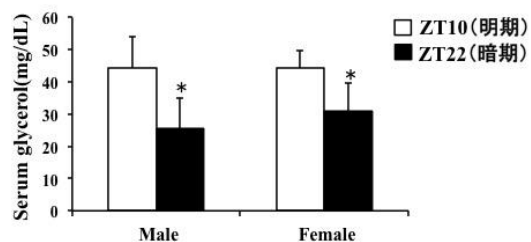


Fig. 2. 血中グリセロール量の日内変動 (n=3-5) *P<0.05

(Fig. 2)。これらの結果より、雌雄マウスの脂肪組織における脂肪分解後の脂肪酸の分泌機構に性差があることが示唆される。

そこで、マウスの精巣上体周囲脂肪組織 (eWAT)、卵巣周囲脂肪組織 (gWAT) および皮下脂肪組織 (sWAT) における脂肪酸トランスポーター遺伝子の発現量を RT-qPCR 法により測定した。その結果、eWAT において FATP1 および FATP4 発現量は ZT10 (明期) より ZT22 (暗期) にかけて増加する日内変動を示した (Fig. 3, 4)。一方、gWAT および雌雄それぞれの sWAT において FATP1 および FATP4 の発現量は ZT10 (明期) に高く、ZT22 (暗期) に低い日内変動を示した (Fig. 3)。興味深いことに、雄マウスの sWAT に日内変動は雌マウスのそれらに比較してより大きな日内変動を示した (Fig. 3, 4)。そこで、時計遺伝子 *Rev-erb α* の発現量を指標にそれぞれの脂肪組織における分子時計システムの性差について検討したところ、いずれの脂肪組織において *Rev-erb α* 発現量は ZT10 (明期) に高く、ZT22 (暗期) に低い日内変動を示した (Fig. 5)。また、eWAT および gWAT において同程度の日内変動を示したが、sWAT においては FATPs 発現量と同様に雄マウスでより大きな日内変動を示した (Fig. 5)。これらの結果より、血中遊離脂肪酸濃度およびその日内変動における性差は、脂肪酸トランスポーターの eWAT 特異的異なる日内変動あるいは雄マウス皮下脂肪の時計システムの違いに起因していることが示唆

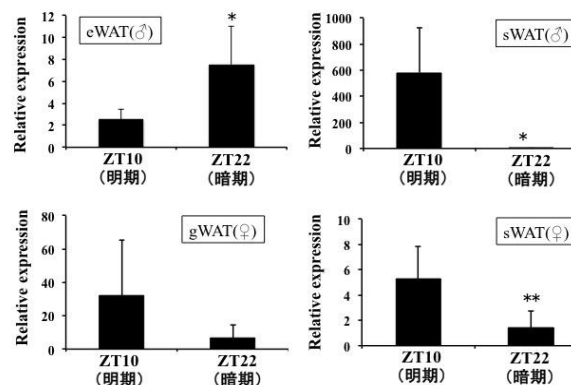


Fig. 3. 脂肪組織におけるFATP1発現量の日内変動 (n=3-5) *P<0.05, **P<0.01

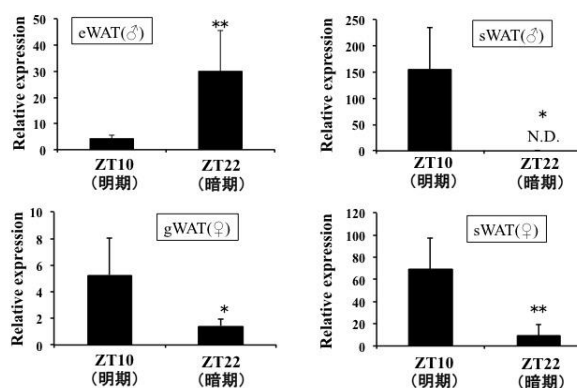


Fig. 4. 脂肪組織におけるFATP4発現量の日内変動 (n=3-5) *P<0.05, **P<0.01

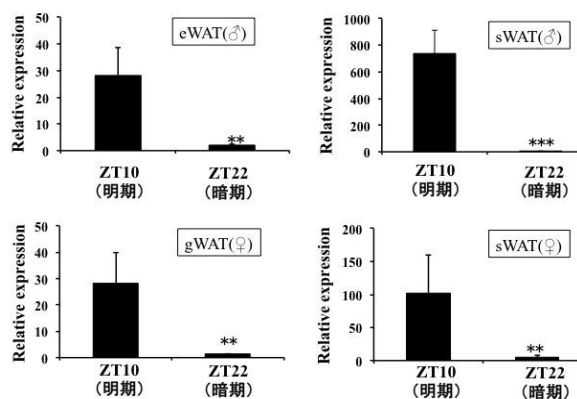


Fig. 5. 脂肪組織におけるRev-erb α 発現量の日内変動 (n=3-5) **P<0.01, ***P<0.001

された。

された。

明期における血中遊離脂肪酸濃に性差があることから、次に、明期にそれぞれのマウスの脂肪組織を単離して(ex vivo)、イソプロテレノール誘導性の脂肪分解能を検討した。その結果、イソプロテレノール刺激時にeWATから放出された遊離脂肪酸量は刺激前に比較して約2倍に増加したが、一方で、gWATにおいては約4倍にまで増加した(Fig. 6)。また、皮下脂肪組織においても雌マウスでより顕著な増加を示した(Fig. 6)。このことから、脂肪分解能においても性差があることが示唆された。

本研究より、血中遊離脂肪酸量の雄マウス特異的な日内変動には、eWATにおける脂肪酸分泌機構および皮下脂肪組織における体内時計シス

テムの性差が関与していることが示唆された。また、イソプロテレノール誘発性の脂肪分解能においても性差があることが明らかにされた。脂肪組織部位特異的な体内時計システムの性差形成メカニズムを明らかにすることは、糖尿病の予防および治療に新たな概念を導入するにのみならず、性差医療・医学の発展に繋がるものと考えられる。

【今後の展開】

精巣および卵巣摘出手術を施したマウスの脂肪組織からの脂肪酸分泌機構と脂肪分解能を検討すると共に、テストステロンおよびエストロゲン補充療法を行い、性ホルモンの脂肪組織体内時計システムへの関与を明らかにする。

【参考文献】

1. Hattori K, Numata N, Ikoma M, Matsuzaka A, Danielson RR. Sex differences in the distribution of subcutaneous and internal fat. *Hum. Biol.* 1991, **63**:53–63.
2. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int. J. Obes.* 2010, **34**:949–959.
3. Fujino Y, Iso H, Tamakoshi A, Inaba Y, Koizumi A, Kubo T, Yoshimura T. A Prospective Cohort Study of Shift Work and Risk of Ischemic Heart Disease in Japanese Male Workers. *Am. J. Epidemiol.* 2006, **164**:128-135.

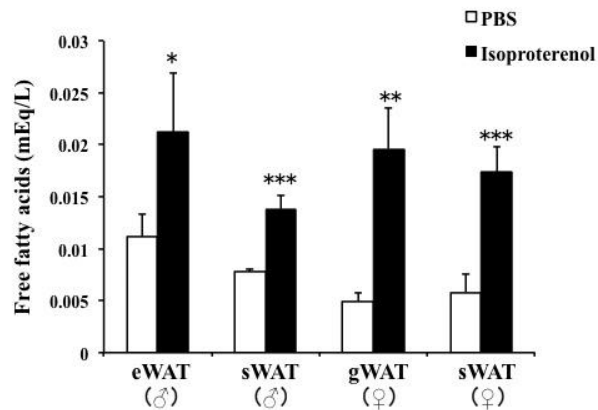


Fig. 6. Isoproterenol刺激による脂肪分解(ex vivo) (n=3-5) *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

4. Zhu L, Zou F, Yang Y, Xu P, Saito K, Othrell Hinton A Jr, Yan X, Ding H, Wu Q, Fukuda M, Sun Z, Tong Q, Xu Y. Estrogens prevent metabolic dysfunctions induced by circadian disruptions in female mice. *Endocrinology* 2015, **156**:2114-2123.
5. Kawamura M, Tasaki H, Misawa I, Chu G, Yamauchi N, Hattori MA. Contribution of testosterone to the clock system in rat prostate mesenchyme cells. *Andrology* 2014, **2**:225-233.

【謝辞】

本研究の一部は、平成 26 年度日本大学薬学部萌芽探究型研究助成金の支援により行われた。