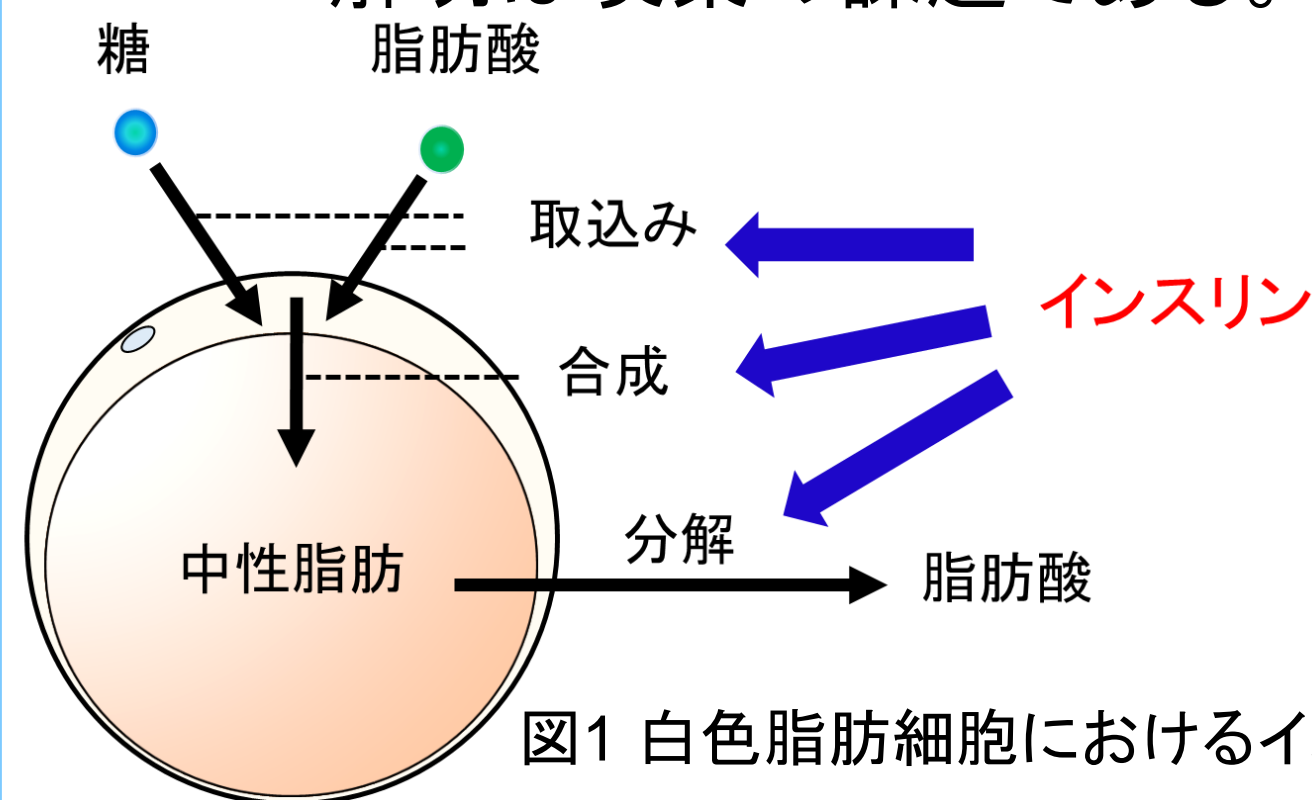


# 肥満や糖尿病におけるインスリンの作用機序の解明

長谷川紀子 (大阪府立大学 大学院理学系研究科)

**背景** 肥満は、過食や運動不足により誘発され、糖尿病、脳・心疾患などの様々な疾患の発症に関与することが知られている。脳・心疾患は、日本人の死亡原因の大きな割合を占め、それら発症に関与する肥満の発症メカニズムの解明は喫緊の課題である。



血糖値の調節を担うホルモンであるインスリンが白色脂肪細胞に作用し、糖や脂肪酸を取込み、中性脂肪の蓄積および分解抑制により、白色脂肪細胞の肥大化が起こり、肥満が誘発される(図1)。しかしながら、その詳細な機構は不明である。そこで、本研究では、白色脂肪細胞におけるインスリンの作用機序の解明を目的とした。

図1 白色脂肪細胞におけるインスリンの効果

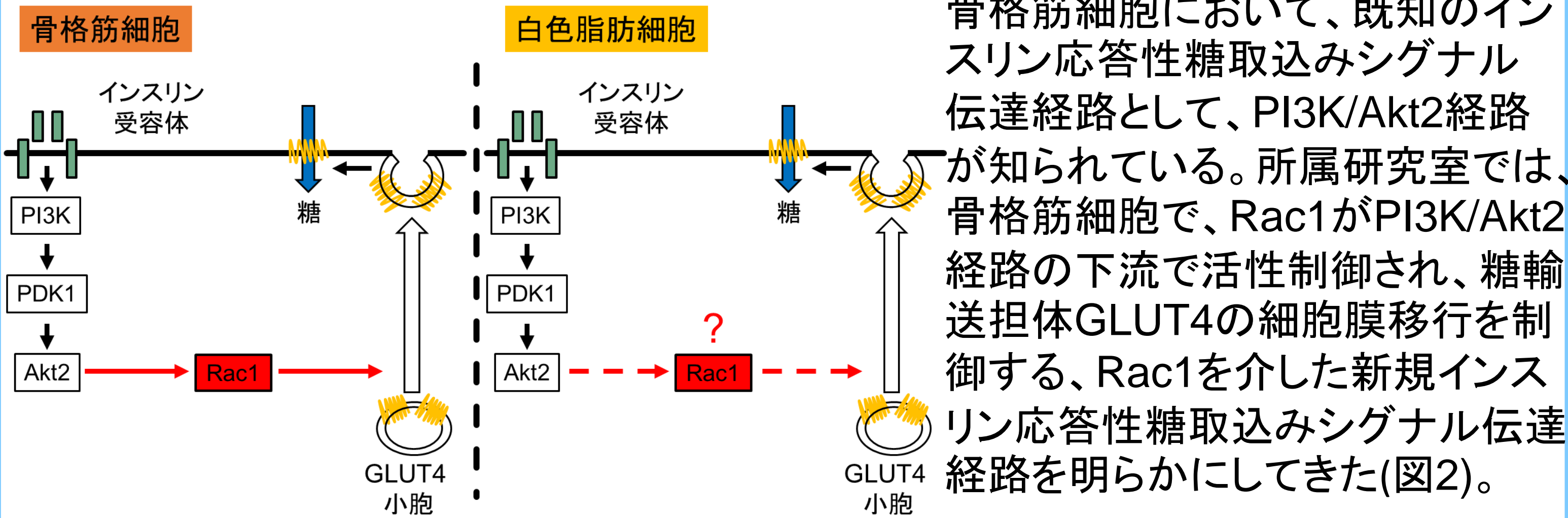
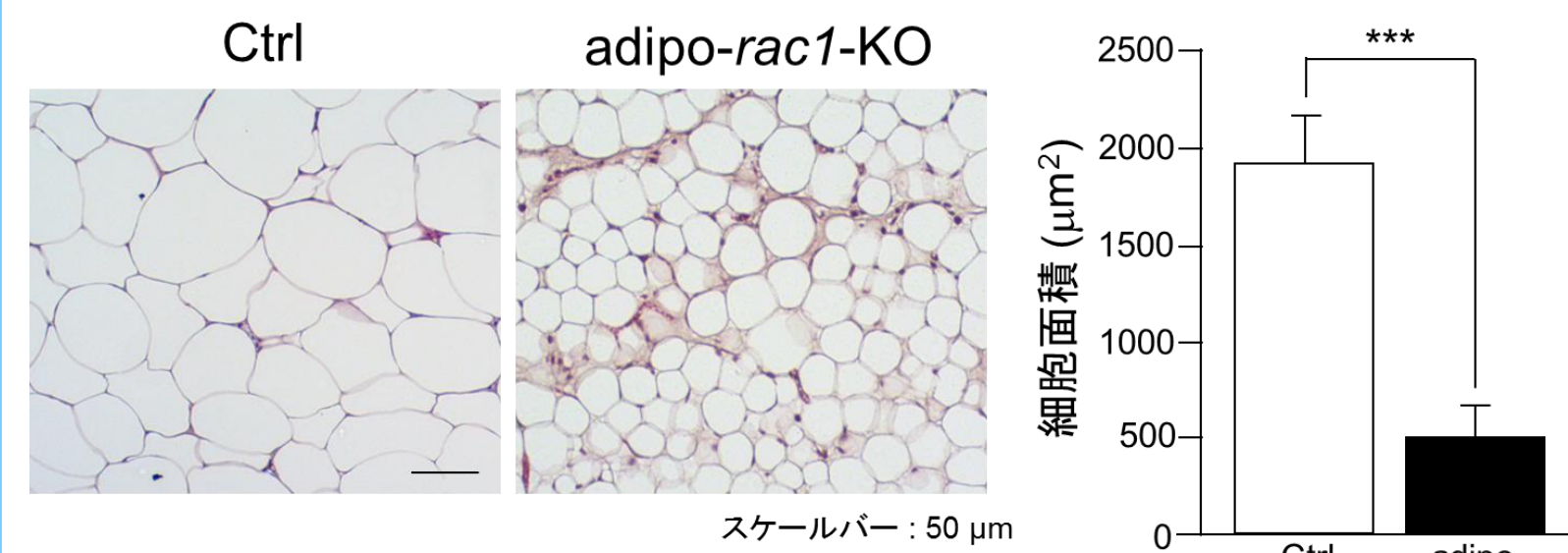


図2 骨格筋および白色脂肪細胞におけるインスリン応答性糖取込み機構

骨格筋細胞と同様に、インスリンの標的臓器である白色脂肪細胞においても、PI3K、Akt2などの共通因子が認められることから、白色脂肪細胞でもRac1がインスリン応答性糖取込みに関与する可能性が高いと考えた(図2)。

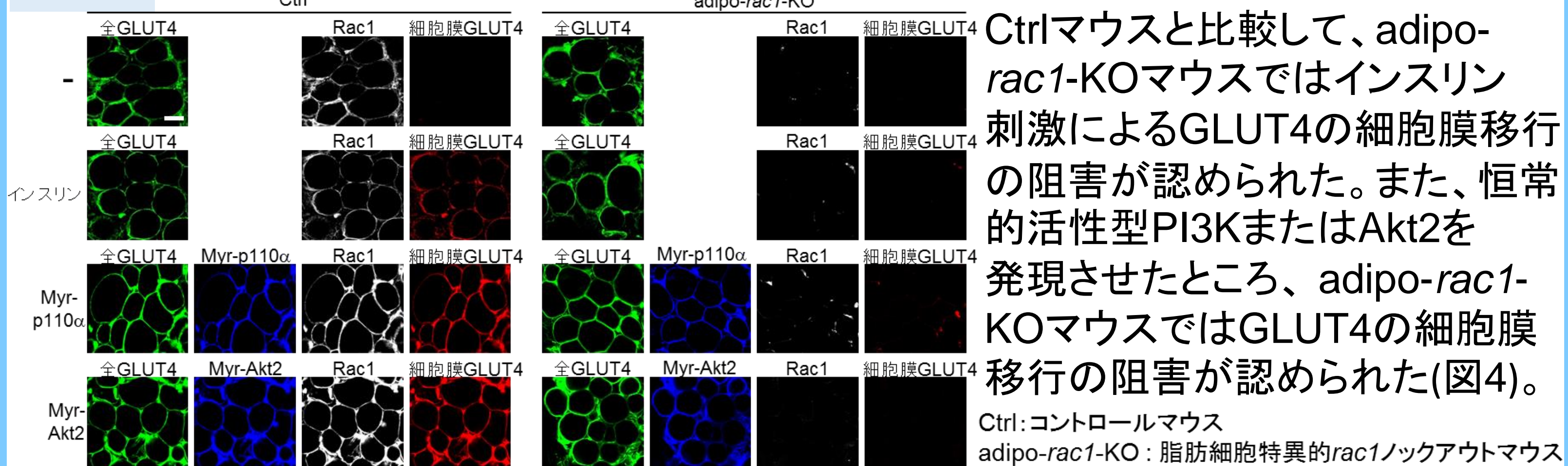


脂肪細胞特異的*rac1*ノックアウト(*adipo-rac1-KO*)マウスの白色脂肪細胞では、コントロール(Ctrl)マウスと比較して、糖取込み量の顕著な低下が認められた。そこで、白色脂肪組織の組織学的解析を行ったところ、Ctrlマウスと比較して、*adipo-rac1-KO*マウスの白色脂肪細胞は小型化を示した(図3)。

図3 マウス白色脂肪組織の形態学的解析

以上のことから、Rac1を介したインスリン応答性糖取込み機構の破綻による糖取込み能の低下が、この一因である可能性が示唆された。また、糖取込みと同様に、インスリンにより調節される中性脂肪合成および分解も肥大化に関与する可能性が考えられる。これらにおいても、Rac1が関与する可能性を考えた。

## 結果 • 白色脂肪細胞におけるインスリン応答性糖取込み機構へのRac1の関与



Ctrlマウスと比較して、*adipo-rac1-KO*マウスではインスリン刺激によるGLUT4の細胞膜移行の阻害が認められた。また、恒常的活性型PI3KまたはAkt2を発現させたところ、*adipo-rac1-KO*マウスではGLUT4の細胞膜移行の阻害が認められた(図4)。  
Ctrl: コントロールマウス  
*adipo-rac1-KO*: 脂肪細胞特異的*rac1*ノックアウトマウス  
Myr-p110α: 恒常的活性型PI3K  
Myr-Akt2: 恒常的活性型Akt2  
スケールバー: 50 μm

図4 マウス白色脂肪細胞でのGLUT4の細胞膜移行誘導

## • 白色脂肪細胞における肥大化機構へのRac1の関与

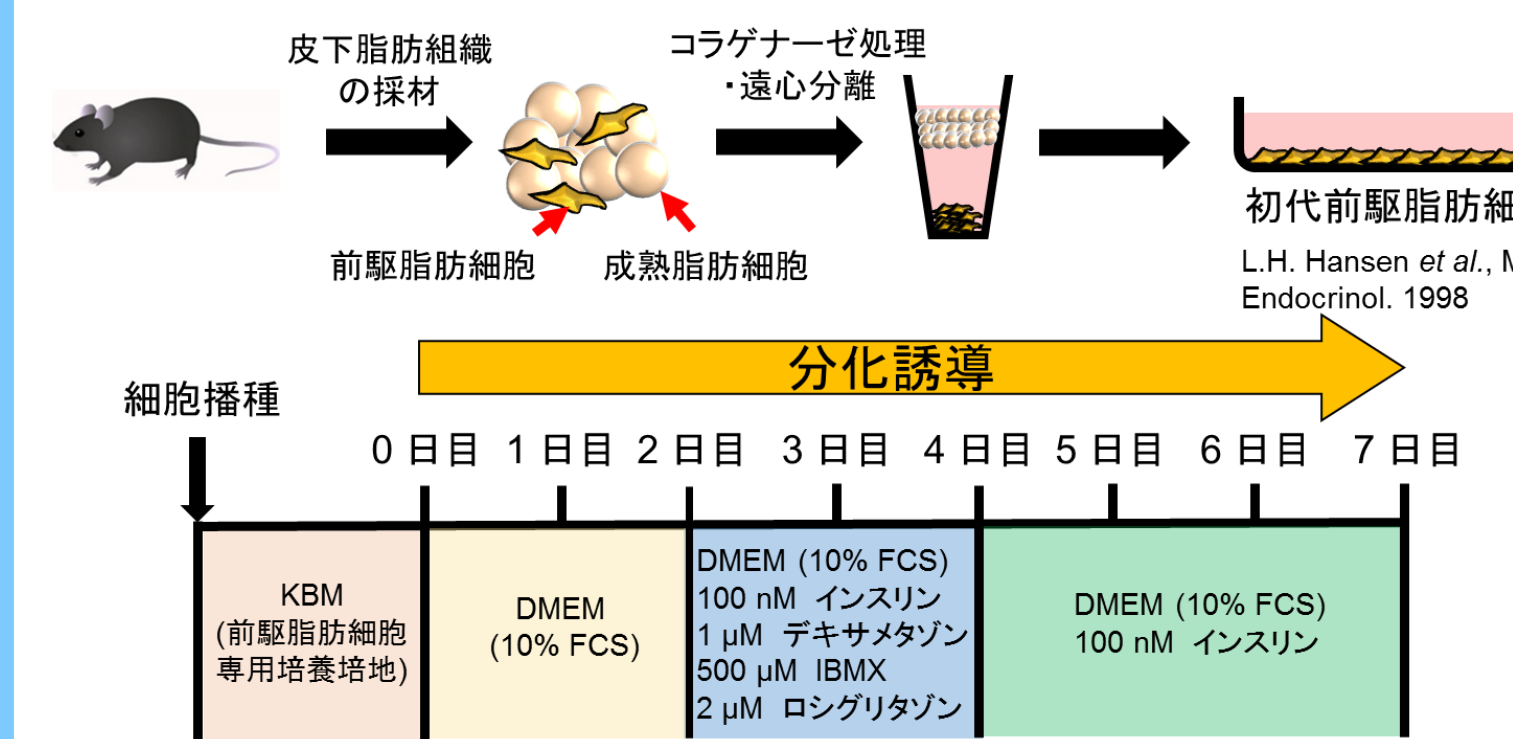
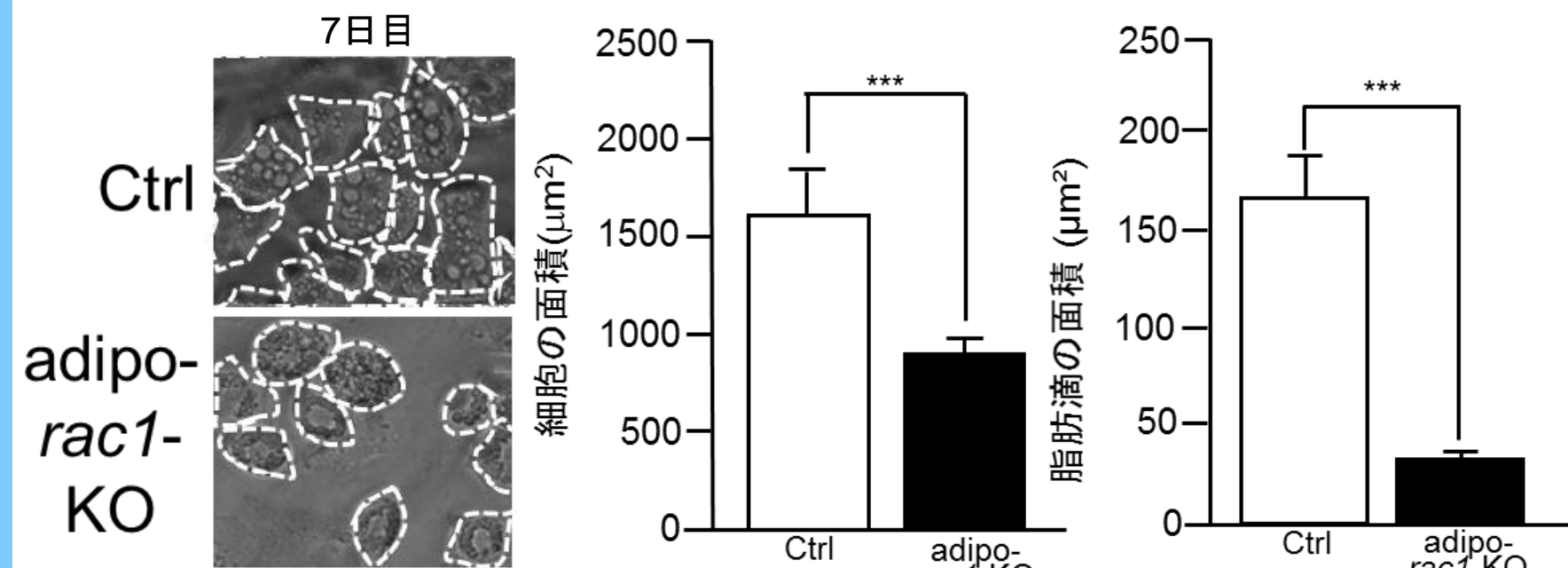


図5 初代前駆脂肪細胞の培養および脂肪細胞への分化



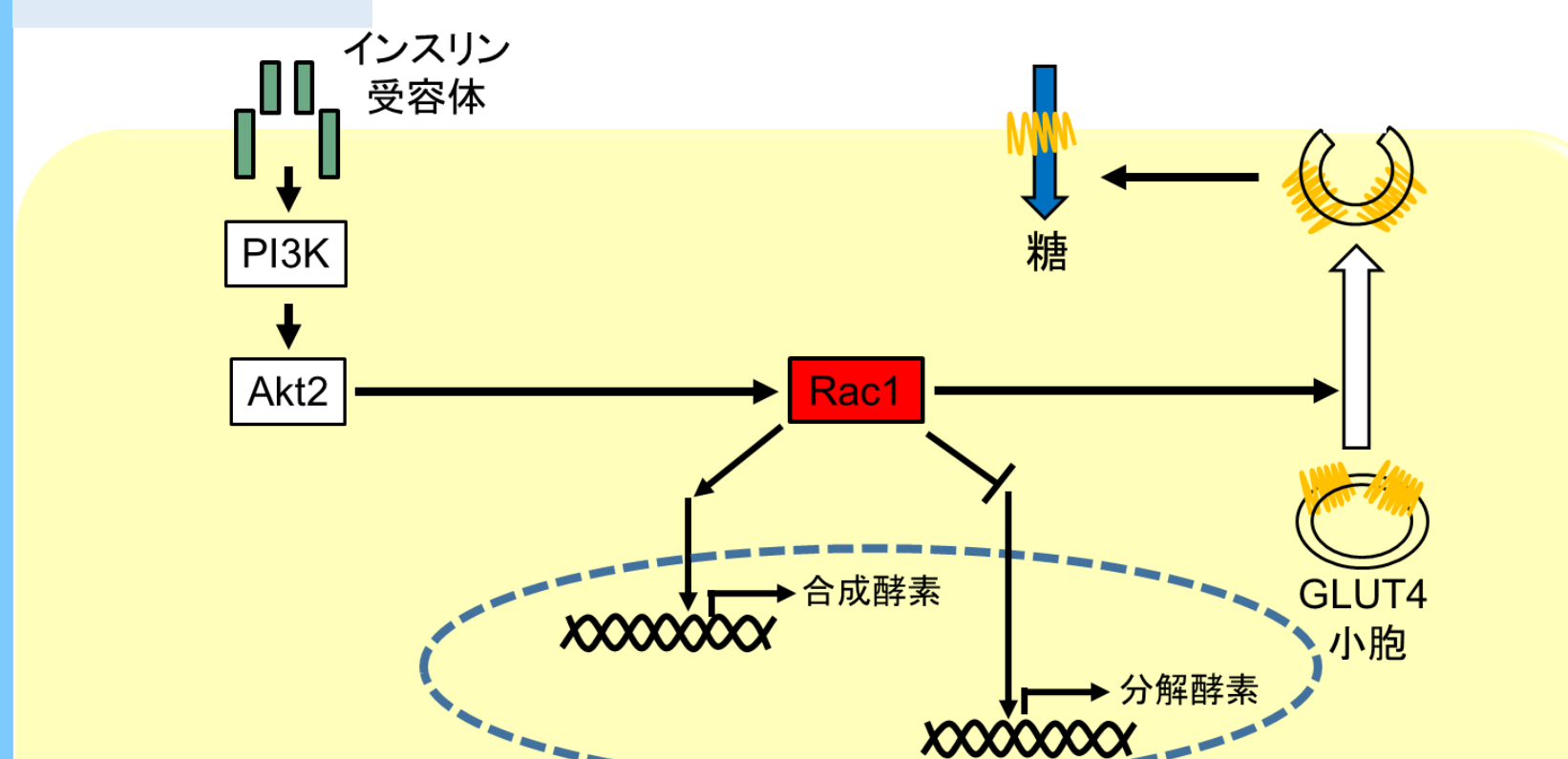
Ctrlおよび *adipo-rac1-KO*マウスの皮下脂肪組織から初代前駆脂肪細胞を採材し、白色脂肪細胞に分化させた(図5)。

Ctrlマウス由来の白色脂肪細胞と比較して、*adipo-rac1-KO*マウスの白色脂肪細胞は、細胞の面積および油滴において小型化を示した(図6)。

さらに、中性脂肪合成酵素および、分解酵素の発現解析を行ったところ、*adipo-rac1-KO*マウスの白色脂肪細胞では、中性脂肪合成酵素の発現抑制、中性脂肪分解酵素の発現上昇が認められた。

図6 初代前駆脂肪細胞の分化誘導による形態変化  
\*\*\*  $p < 0.001$

## まとめ



- 白色脂肪細胞で、Rac1を介する新規インスリン応答性糖取込み機構を解明した。
- 白色脂肪細胞で、Rac1は、中性脂肪合成および分解を制御している可能性が示唆された。

以上の結果より、*adipo-rac1-KO*マウスの白色脂肪細胞の小型化につながると考えられる。