主論文の要約

IRAP deficiency attenuates diet-induced obesity in mice through increased energy expenditure

（IRAP の欠損はマウスのエネルギー消費を亢進させて食事による肥満を抑制する）

名古屋大学大学院医学系研究科　分子総合医学専攻
病態内科学講座　循環器内科学分野
（指導：室原 豊明　教授）
丹羽 学

【背景・目的】

脂肪組織でのレニンーアンジオテンシン系の活性化は肥満、メタボリックシンドロームの原因となることが知られている。

Insulin-regulated aminopeptidase(IRAP)は糖輸送担体蛋白である glucose transporter 4 (GLUT4)の主要調節因子であるとともにレニンーアンジオテンシン系の最終代謝産物であるアンジオテンシン IV の受容体としての機能が報告されている。

アンジオテンシン II-アンジオテンシン I 型受容体(AT1R)系においては AT1R の阻害によって食欲低下、エネルギー消費の亢進がおこり、食事依存性の肥満が抑制されることが報告されているが、アンジオテンシン IV-IRAP 系とエネルギー代謝との関連性は報告されていない。

本研究の目的は IRAP のエネルギー代謝に対する関係の解明をマウスを用いて行った。

【方法】

脂肪組織より前脂肪細胞を採取、plasminogen activator inhibitor type1(PAI1)の発現量の測定、脂肪細胞への分化の相違を観察した。

代謝の観察のため、8 週齢の IRAP 欠損マウス及び対照群(C57Bl/6)にそれぞれ通常食と高脂肪食(32%重量比)を 12 週間投与し、体重測定、糖代謝測定（経口ブドウ糖負荷試験、インスリン感受性試験)、脂肪量(副睾丸脂肪重量)、脂肪組織の比較、代謝ケージを用いた酸素消費量、行動量の測定を行った。

代謝のメカニズム解明目的に褐色脂肪細胞において real time PCR を用いて messenger RNA 発現量の測定を行った。

【結果】

脂肪細胞の分化では、IRAP 欠損群では分化後の脂肪細胞は中性脂肪を含有する細胞の割合、全体の中性脂肪の含有量が有意に対照群に比べて少なく、PAI1 の発現量も有意に少なかった(Fig1)。

高脂肪食負荷前では両群間の体重(対照群 21.2±1.5g vs IRAP 欠損群 21.7±3.0g,Fig2A)糖代謝のパラメーター(Fig3A,3C)に有意差は認められなかった。

高脂肪食負荷後では IRAP 欠損マウスは対照群に比較して約 25%体重が少なかった（対照群 40.2±1.2g vs IRAP 欠損群 30.5±2.7g P=0.008) 脂肪量は IRAP 欠損群にて有意に少なく(副睾丸脂肪重量/体重量　対照群 0.041±0.004 vs IRAP 欠損群 0.028±0.002 P<0.01)、脂肪細胞の大きさも IRAP 欠損群において有意に小さかった(対照群 4120±330μm2 vs 2560±160μm2 P<0.001,Fig2)IRAP 欠損群は高脂肪食負荷後の空腹時血糖、経口ブドウ糖負荷試験の血糖上昇は低く、インスリン抵抗性はより低かった(Fig3B,3D)。

代謝ケージを用いた測定では食事摂取量、運動量は両群間に差は認められないにもかかわらず酸素消費量は IRAP 欠損マウスの方が対照群に比較して有意に(18%)亢進し

ており(Fig4)、体温もIRAP欠損マウスが有意に上昇していた(対照群37.8±0.21℃ vs IRAP欠損群38.2±0.25℃ P=0.026)。

mRNAの半定量では褐色脂肪細胞にて、IRAP欠損マウスでの高脂肪食負荷前のuncoupling protein 1(UCP1)の発現が約4倍有意に亢進していたが、その他のmRNAの発現は両群間で有意差は認められなかった(Fig5)。

【考察】

高脂肪食負荷においてIRAP欠損マウスは対照群に対して有意な体重増加の抑制が認められた。IRAP欠損マウスでは対照群と比較して食事摂取量、運動量に差は認めないが、酸素消費量の亢進、高体温が認められ、エネルギー消費の亢進が肥満抑制の理由であると考えられる。

褐色脂肪細胞は新生児-幼児期において熱産生に関わるとされていたが、近年においては成人においても褐色脂肪細胞は存在し、褐色脂肪細胞の機能亢進によりエネルギー消費が亢進して、肥満抵抗性になることが報告されている。本研究においても褐色脂肪細胞のミトコンドリアに特異的に発現するUCP1の発現亢進が認められており、UCP1の亢進による褐色脂肪細胞の活性化が体温上昇、エネルギー消費の亢進をもたらしていると考えられる。

また、本研究においては脂肪細胞からのPAI1分泌の低下が確認された。PAI1の低下は前脂肪細胞から脂肪細胞への分化を抑制し、脂肪細胞の小型化により糖の取り込み、インスリン感受性を改善させているものと考えられ、これはPAI1の抑制にて食事による肥満が抑制されるとする従来の報告と合致する結果である。

【結語】

IRAPの抑制はPAI1の分泌低下、UCP1の発現亢進によるエネルギー消費の増大を介して食事による肥満を抑制する。