

93 褐色脂肪とインクレチンの多臓器連関と糖尿病治療戦略	脇 裕典
------------------------------	------

**【目的】** 脂肪細胞における褐色脂肪遺伝子の転写プログラムの制御因子として同定した NFIA の遺伝子改変マウスの表現型の解析で、この因子が全身の糖・脂質・エネルギー代謝に大きな役割を果たすことが示唆された。腸管インクレチンである GIP 受容体や GLP-1 受容体は脂肪細胞や腎臓にも発現しており、それぞれの欠損マウスは高脂肪食負荷に抵抗性、腎症の悪化を認めるほか、近年では糖尿病性腎症におけるサルコペニア発症メカニズムや GLP-1 による腸内細菌叢の変化と交感神経系の関与、SGLT2 阻害薬による腎保護のメカニズムなど、多臓器間の連関を明らかにしてきた。本研究では 2 型糖尿病の治療戦略の上で、今後重要になると考えられる「肥満症の加療による糖尿病や関連疾患の発症の予防」と「合併症、併存症や多臓器連関のメカニズムに基づいた治療」に向けて、脂肪細胞の転写や分化研究で培った細胞レベル、細胞核、エピゲノムレベルでの解析技術を、腸管インクレチンと腸腎筋神の多臓器連関の研究に活かし、二つの重要な治療戦略を両輪として、得意とする手法を互いに応用し、相乗的な発展と新たな研究の展開を目指す。

**【方法および結果】** Fapb4 プロモーターエンハンサーに *NFIA* 遺伝子の cDNA を導入した NFIA トランスジェニックマウスを作製し、脂肪細胞における NFIA 過剰発現は高脂肪食による耐糖能低下や肥満に対して抵抗性に作用することを明らかにした。白色脂肪組織由来初代培養前駆脂肪細胞の網羅的なトランスクリプトーム解析と遺伝子オントロジー解析から、NFIA はミトコンドリアの酸化的リン酸化経路を増強し、炎症関連遺伝子群を抑制する作用を有していた。ChIP-seq 解析では褐色脂肪遺伝子群とは対照的に、炎症遺伝子群の近傍のエンハンサーに NFIA は結合するものの、PPAR $\gamma$  は共局在しておらず、NFIA の結合によってエンハンサーのヒストンアセチル化は減少しており、遺伝子の転写抑制の原因となっていることが示唆された。GIP 受容体は食事に伴い分泌される消化管インクレチンホルモンであるが、欠損マウスの検討から、脂肪細胞の糖取込みを促進し、肥満を助長する可能性が示されている。GIPR は骨格筋間質に発現しており、*GIPR* 遺伝子改変マウス等の検討から GIP が筋線維間脂肪の制御に役割を果たすことが示唆された。

褐色脂肪特異的転写制御と腸管インクレチンによる多臓器連関のメカニズムに基づいた 2 型糖尿病の治療戦略

