

報道各社 御中

情報提供について（お知らせ）

下記のとおりお知らせいたします。
是非ともご取材いただきますよう、よろしくお願いいたします。

**一次シリアの近傍に脂質ラフトが集まる！
～一次シリア；新たな細胞分化シグナルの制御機構の発見～**

一次シリアは細胞表面から突出したアンテナのような構造で、近傍に各種ホルモンの受容体が集積しているため、細胞外の情報を感知し、細胞内シグナル伝達を誘導する重要な起点となっています。そのため、一次シリアの機能不全は、シグナル伝達の異常により様々な疾患の原因となる可能性が考えられています。今回、三重大学大学院医学系研究科分子生理学教室の研究グループは、細胞がインスリンなどの刺激を受けると一次シリアの近傍（インスリン受容体が集積している場所）に脂質ラフトと呼ばれる特殊な膜成分が移動してくること；この移動により、インスリン受容体からピーアイ3キナーゼ/アクトキナーゼ（PI3K/Akt）系の活性化が生じ、脂肪細胞への分化が誘導されることを発見しました。さらに、一次シリアを異常伸長させた場合、脂質ラフトの移動が阻害され、インスリン受容体からの上記シグナル系の活性化が低下し、脂肪細胞分化が抑えられることも見出しています。また上記知見を、高脂肪食を摂取してもメタボリックシンドロームの発症を生じにくい遺伝子改変マウスの作製により、個体レベルでも実証しました。

本研究成果は、一次シリアの異常によって引き起こされるシリア病、特に遺伝性の肥満における病態形成メカニズムの解明やメタボリックシンドロームの治療に結びつく重要な発見です。この研究成果は、国際的な米国科学誌『Cell Reports』2021年3月9日（米国東部時間11:00）に掲載されます。

<問い合わせ先>

三重大学大学院医学系研究科基礎医学系講座分子生理学分野

担当者：教授 稲垣 昌樹（E-mail：minagaki@med.mie-u.ac.jp）

助教 山川 大史（E-mail：dyama@med.mie-u.ac.jp）

電話：059-231-5005（稲垣）、059-231-5377（山川）

一次シリアの近傍に脂質ラフトが集まる！ ～一次シリア；新たな細胞分化シグナルの制御機構の発見～

報道各位

この度、三重大学大学院医学系研究科基礎医学系講座の分子生理学分野の研究グループは、同講座の統合薬理学分野、腫瘍病理学分野と岡山県の重井医学研究所の共同研究において、一次シリアを介した新たな脂肪細胞分化の制御機構を発見しました。

一次シリアは細胞表面から突出したアンテナのような構造で、近傍に各種ホルモンの受容体が集積しているため、細胞外の情報を感知し、細胞内シグナル伝達を誘導する重要な起点となっています。そのため、一次シリアの機能不全は、シグナル伝達の異常により様々な疾患の原因となる可能性が考えられています。

今回、三重大学大学院医学系研究科 分子生理学教室の研究グループは、細胞がインスリンなどの刺激を受けると一次シリアの近傍（インスリン受容体が集積している場所）に脂質ラフトと呼ばれる特殊な膜成分が移動してくること；この移動により、インスリン受容体からピーアイ3キナーゼ／アクトキナーゼ（PI3K/Akt）系の活性化が生じ、脂肪細胞への分化が誘導されることを発見しました。さらに、一次シリアを異常伸長させた場合、脂質ラフトの移動が阻害され、インスリン受容体からの上記シグナル系の活性化が低下し、脂肪細胞分化が抑えられることも見出しています。また上記知見を、高脂肪食を摂取してもメタボリックシンドロームの発症を生じにくい遺伝子改変マウスの作製により、個体レベルでも実証しました。

本研究成果は、一次シリアの異常によって引き起こされるシリア病、特に遺伝性の肥満における病態形成メカニズムの解明やメタボリックシンドロームの治療に結びつく重要な発見です。この研究成果は、国際的な米国科学誌『Cell Reports』2021年3月9日（米国東部時間11:00）に掲載されます。

【要点】

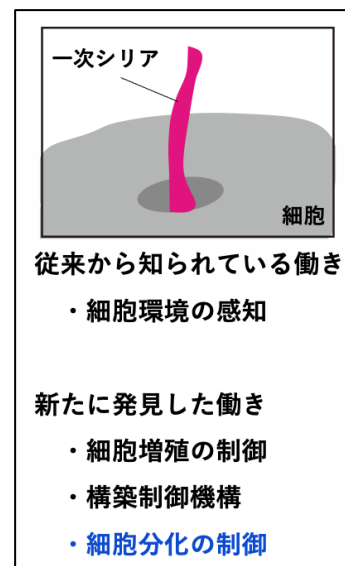
- 一次シリアは脂肪細胞の分化に関与することが考えられてきたが、その詳細は不明であった。
- 一次シリアを基盤とした新たなシグナル伝達機構として、細胞はインスリンなどの

脂肪細胞分化の刺激に応じて、一次シリアの近傍に特殊な膜ドメインである脂質ラフトが集積することを発見した。この現象によって、一次シリアの周辺に局在しているインスリン受容体からの分化シグナルが細胞内に伝わることが明らかになった。

- 脂肪前駆細胞においてトリコプレインの欠損は、一次シリアを伸長させる。伸長した一次シリアでは、インスリンの刺激に応じた脂質ラフトの移動が阻害される。そのため、脂肪細胞分化に必須のインスリン受容体からのアクト（Akt）シグナルが入りにくく、脂肪細胞分化が抑制される。
- トリコプレイン欠損マウスは、高脂肪食負荷による高度な脂肪細胞の肥大化の抑制と脂肪細胞の総量の抑制が生じ、それに伴う脂肪細胞の熱代謝の機構の活性維持により、抗肥満作用を示す。
- 本発見は、肥満症やメタボリックシンドロームの病態詳細や治療法の開発に結びつく。

【研究の背景】

一次シリア（用語解説 1）は細胞表面から突出したアンテナのような構造物であり、細胞外の環境を感知するセンサーとして働く細胞小器官である。我々はこれまで、一次シリアの構築制御機構や細胞機能の解明を進めるなかで、一次シリアの新しい細胞機能として細胞増殖を制御していることを報告してきた（図 1）。我々が発見した蛋白質トリコプレインは、一次シリアの形成に抑制的に働いており、トリコプレインを欠失させることで一次シリアの持続的な形成に依存した細胞増殖の停止を誘導することができることを明らかにした（図 2）。さらに、成長因子受容体が古典的な増殖/生存シグナル（ラス/マップキナーゼやピ



ーアイ 3 キナーゼ/アクト) のリン酸化シグナル系に加え、**図 1. 一次シリアの働き**蛋白質分解を制御するシグナル系を有していることを発見し、この新規シグナル系の解析により、一次シリアの構築制御の全容を明らかにした（図 3）。本研究では、未だ解明されていない細胞分化における一次シリアの役割を明らかにするため、トリコプレインが欠失したマウスや細胞を用いて種々の実験を行い新たな知見を得た。

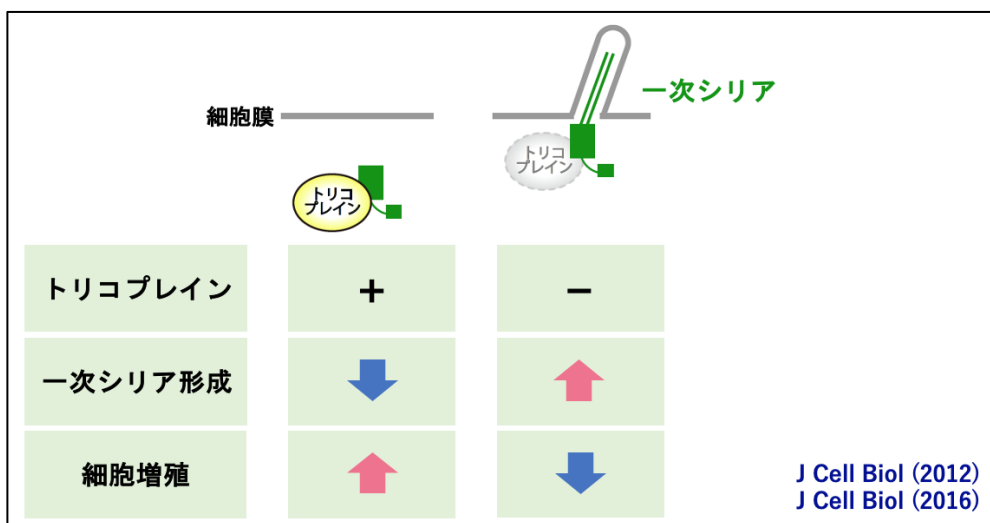


図 2. 一次シリア形成を負に制御するトリコプレイン

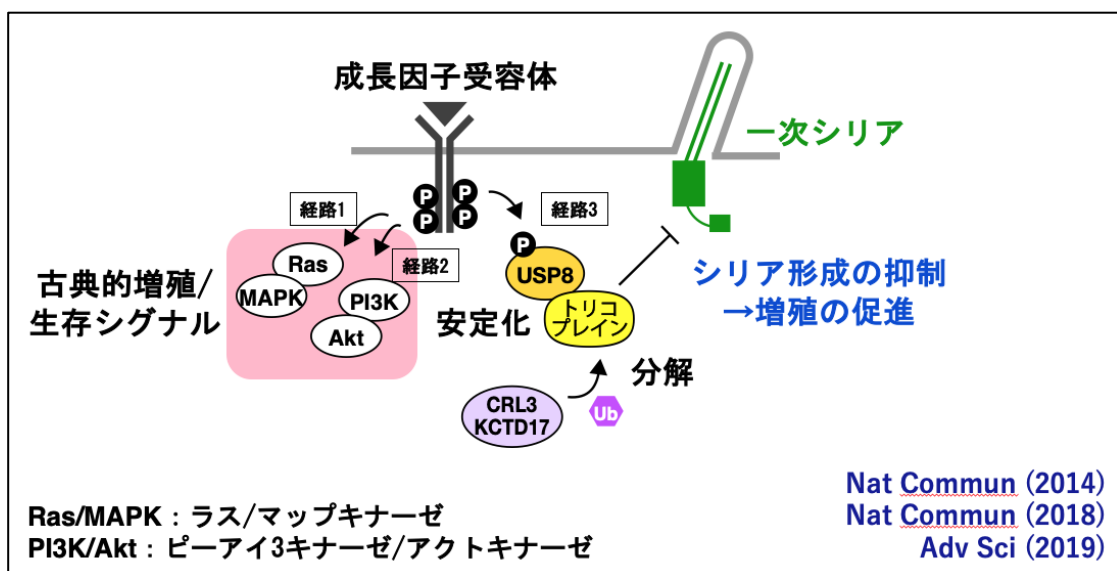


図 3. 成長因子受容体を介した一次シリア形成制御機構

【研究の内容】

マウス脂肪前駆細胞を用いて、インスリンなどの分化刺激を行うと一次シリアの近傍に脂質ラフト（用語解説 2）、特に GM3 陽性あるいはカベオリン-1 陽性脂質ラフトが集まることを発見した（図 4）。当研究グループがこれまでに同定している一次シリア形成を制御するトリコプレイン（用語解説 3）を欠損させた脂肪前駆細胞は、一次シリアが異常に伸長し、伸長した一次シリアの近傍には、脂質ラフトが集積せず、脂肪細胞分化能が低下することが明らかとなった。一次シリアの近傍（インスリン受容体の集積場所）に脂質ラフトが集積しないことで、脂肪細胞分化に必須のインスリン受容体（用語

解説 4) からのアクト (Akt) シグナル活性化の抑制が分化阻害のメカニズムである (図 5, 6)。マウスへの高脂肪食負荷による肥満誘導実験において、トリコプレイン欠損マウスの脂肪組織は、野生型マウスに比べ、脂肪細胞のサイズが小さく、脂肪蓄積総量も抑制的である一方、熱産生制御タンパク質 UCP1 の発現が維持され、メタボリックシンドロームの発症に抵抗性を示した (図 7, 8)。本研究は、一次シリア近傍への脂質ラフトの集積が、脂肪細胞分化のシグナル伝達を特異的に制御しているという、一次シリアの細胞分化への関与を明確に示したものである。

図 4. 一次シリアへの脂質ラフトの集積

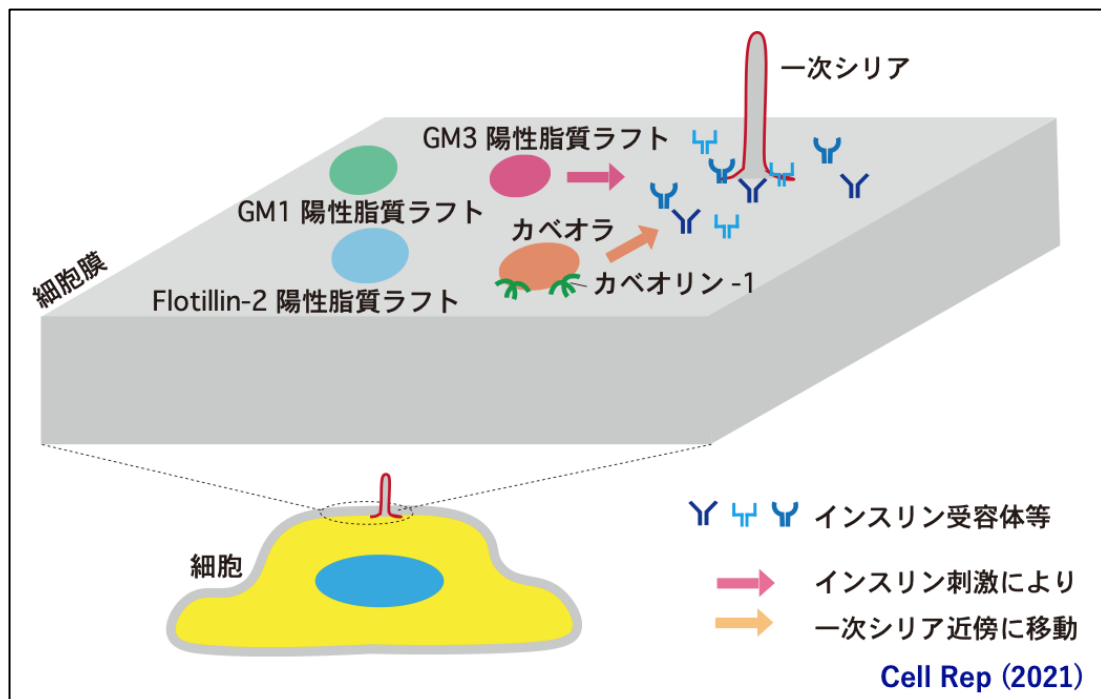
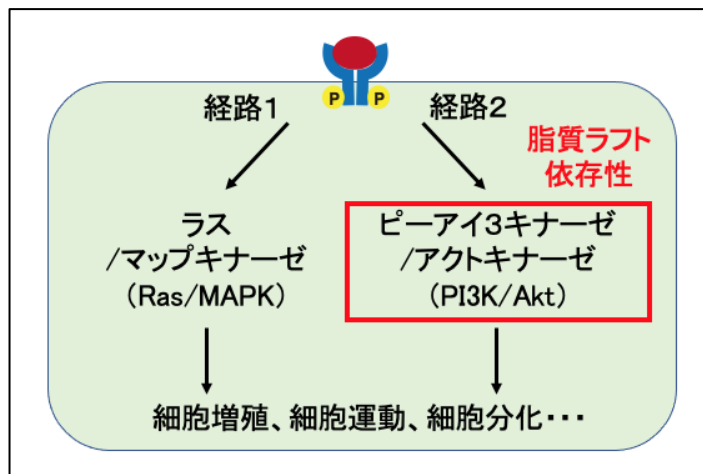


図 5. 脂質ラフト依存性の PI3K/Akt シグナル



※ P は受容体の活性化を示す。

図 6. 異常シリアへの脂質ラフトの集積阻害

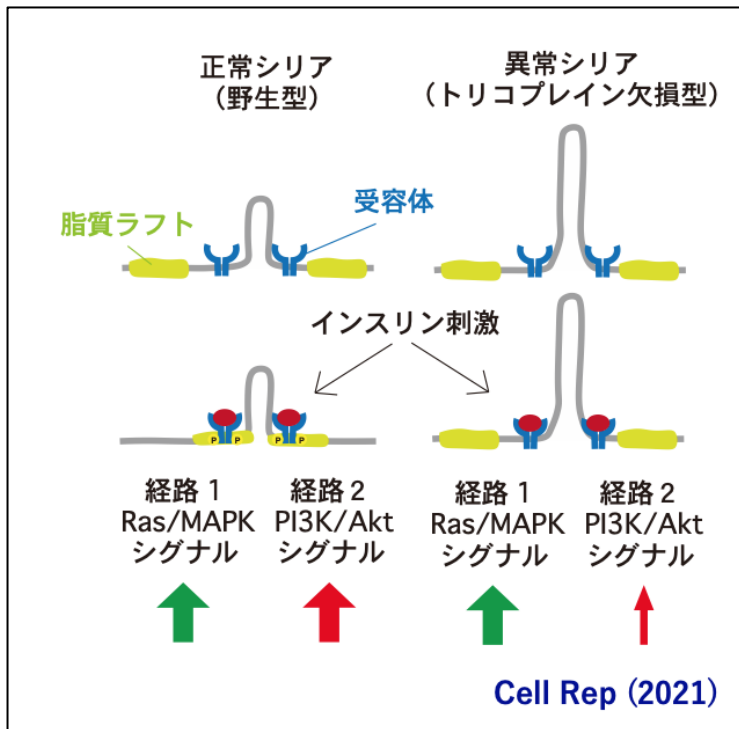


図 7. 脂質ラフト動態とメタボリックシンドローム

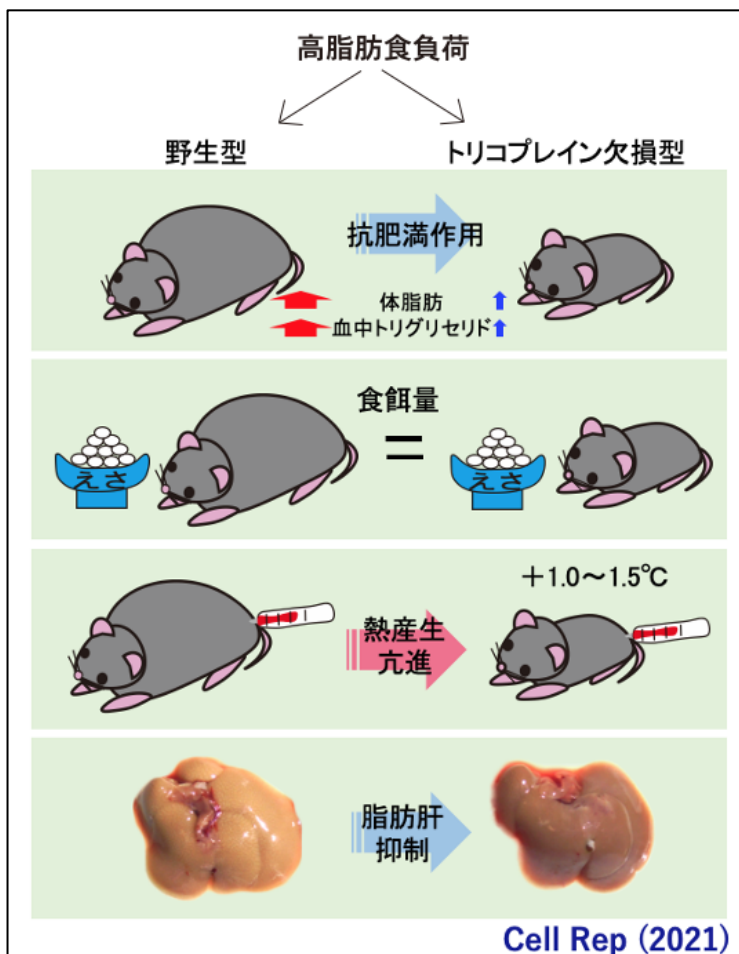
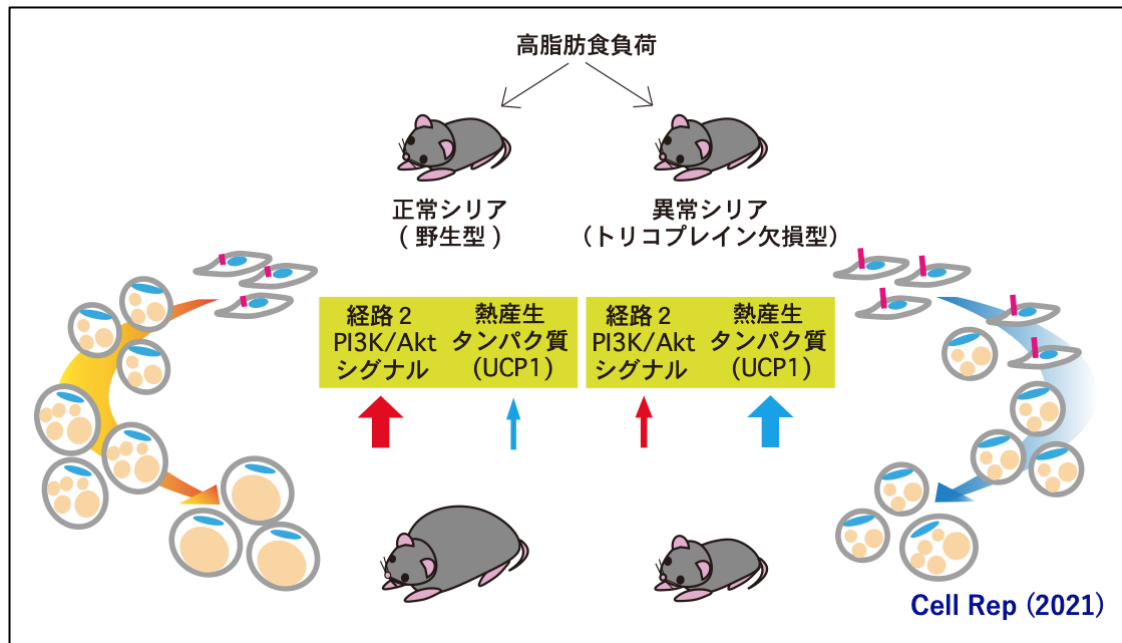


図 8. 異常シリアが引き起こす脂肪細胞分化抑制効果



【用語解説】

- 1) 一次シリア：細胞の分化や増殖停止にともない細胞表面に形成される不動性のアンテナのような構造の細胞小器官で、細胞外環境の感知などに働く。
- 2) 脂質ラフト：細胞膜上のコレステロールやスフィンゴ脂質に富む特殊な領域で構成因子により多様な種類がある。細胞膜受容体は脂質ラフトを介して特定の細胞内シグナル伝達系を作動させることが知られている。
- 3) トリコプレイン：当研究グループが発見・命名した一次シリア形成を制御するタンパク質。増殖中の細胞で、一次シリアの根元の中心小体に局在する。上皮細胞では、トリコプレインを欠失させると一次シリア形成が誘導され、増殖が停止することを発見してきた。
- 4) インスリン受容体：インスリンを認識して活性化し、細胞内シグナル伝達を行う受容体。インスリンを介したインスリン受容体の活性は、脂肪前駆細胞の脂肪細胞分化に必須。

【掲載論文】

■ 題 名： Primary cilia dependent-lipid raft/caveolin dynamics regulate adipogenesis

「一次シリアによる脂質ラフト・カベオリン動態制御が脂肪細胞分化の鍵となる」

■ 著者： 山川大史（筆頭著者、三重大学大学院医学系研究科・分子生理学分野）

稲垣昌樹（責任著者、三重大学大学院医学系研究科・分子生理学分野）

他 8 名

■ 掲載誌： Cell Reports（2021 年 3 月 9 日 11:00（米国東部時間）にオンライン版に掲載）

【問い合わせ先】

三重大学大学院医学系研究科基礎医学系講座分子生理学分野 稲垣昌樹

TEL: 059-231-5005

Email: minagaki@doc.medic.mie-u.ac.jp

三重大学大学院医学系研究科基礎医学系講座分子生理学分野 山川大史

TEL: 059-231-5377

Email: dyama@doc.medic.mie-u.ac.jp