

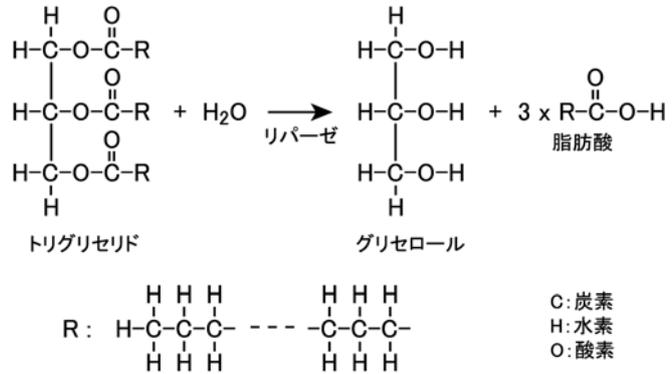
脂肪の代謝とその調節

—からだのエネルギーバランス—

大学院生命理学研究科 教授 大隅 隆

はじめに

ヒトを含めて動物は、長い進化の過程で、絶えず飢えの危険にさらされてきた。そのため動物は、余分なエネルギーを摂取した時にはそれを脂肪の形で蓄積し、飢餓の際にはそれを利用することによって生き延びるしくみを獲得した。しかし皮肉なことに、エネルギーの過剰摂取と運動不足が常態化した現代の先進社会においては、このしくみは肥満の原因となり、さらにはいわゆるメタボリックシンドロームの誘因となっている。本講座では、エネルギー貯蔵形態としての脂肪の蓄積と分解、すなわちからだのエネルギーバランスについて、特に筆者らが研究を行っている分解のメカニズムを中心に解説する。



1. 脂肪の代謝

(1) 脂肪とは

脂肪とは本来、油脂（動植物の「あぶら」）のうち、常温で固体のものをいう。油脂の成分はトリグリセリド（トリアシルグリセロールまたは中性脂肪ともよぶ）であり、グリセロールの3つの水酸基に、脂肪酸がそれぞれエステル結合したものである（図1）。脂肪酸には、炭素数や、二重結合の位置および数の違いによって様々な種類があり、それぞれに性質が異なる。トリグリセリドの性質も、どのような脂肪酸が結合しているかによって、大きく左右される。生物がもつ油脂は、様々な脂肪酸組成のトリグリセリドの混合物である。二重結合をもたない脂肪酸（飽和脂肪酸）は、二重結合をも

いろいろな脂肪酸

ステアリン酸: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$
オレイン酸: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
リノール酸: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
ドコサヘキサエン酸(DHA): $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_6\text{CH}_2\text{COOH}$

図1. トリグリセリドと脂肪酸の化学構造

トリグリセリドは、グリセロールの3つの水酸基(-OH)に脂肪酸が結合したものである。脂肪酸は、炭化水素の長い鎖(R)にカルボキシル基(-COOH)がつながった構造をもつ。水酸基と酸との間に形成される結合を、一般にエステル結合という。脂肪加水分解酵素(リパーゼ)は、水を用いて水酸基とカルボキシル基とを切り離し(加水分解)、グリセロールと脂肪酸を生じる酵素である。ちなみに、トリグリセリドを水酸化ナトリウムで加水分解すると、石鹸ができる。脂肪酸は、Rの部分の構造によって、様々な性質が異なる。植物油には、リノール酸のように、二重結合を2つ以上もつものが多く含まれる。また魚油には、DHAのように、炭素鎖が長く、二重結合が多数含まれるものが多い。ヒトなどの哺乳類は、このような多価不飽和脂肪酸を自分の体内では作れないので、食餌から摂取しなければならない。これを必須脂肪酸という。図中、原子と原子の間の直線は結合を、二本線は2本の結合の手を用いた結合(二重結合または不飽和結合)を表す。

つ脂肪酸（不飽和脂肪酸）に比べて融点（融ける温度）が高い。動物の油脂は、一般に飽和脂肪酸の割合が高いために融点が高く、常温では固体（すなわち脂肪または脂）であることが多い。それに対して植物では、不飽和脂肪酸を多く含むために融点が低く、常温では液体（すなわち油）のものが多い。本講座では、これらを区別せずに「脂肪」とよぶ。

脂肪は、生物が利用できる他のエネルギー源、たとえば炭水化物のグルコース（ブドウ糖）などに比べて、もともとと同じ重さあたりに含まれているエネルギーがはるかに大きい（表1）。また動物の重要なエネルギー貯蔵物質のひとつであるグリコーゲンは、グルコースが多数連なったものであり、生体内では多くの水分子と結合するため、さらに重くなる。それに対して脂肪は疎水性（水となじみにくい性質）が高いので、水とは結合しない。このため生体内では、結合している水を含めた実質的な重量当たりで比較すると、脂肪はグリコーゲンの約6倍ものエネルギーを蓄えることができる。したがって脂肪は、からだの機動性を損なうことなく大量のエネルギーを貯蔵するのに、最も適した生体物質である。実際、普通の成人では、数ヶ月間、食べなくてもよいくらいのエネルギーが脂肪として蓄えられているが、グリコーゲンはせいぜい24時間分しか蓄えられていない。すなわち、グリコーゲンは短期的なエネルギー貯蔵形態であるのに対し、脂肪は長期的かつ大量の貯蔵形態といえる。

表1. 三大栄養素から得られるエネルギー

栄養素	利用可能なエネルギー (kcal/g)
タンパク質	4.1
脂肪	9.3
炭水化物	4.1

(ハーパー「生化学」21版、53章より)

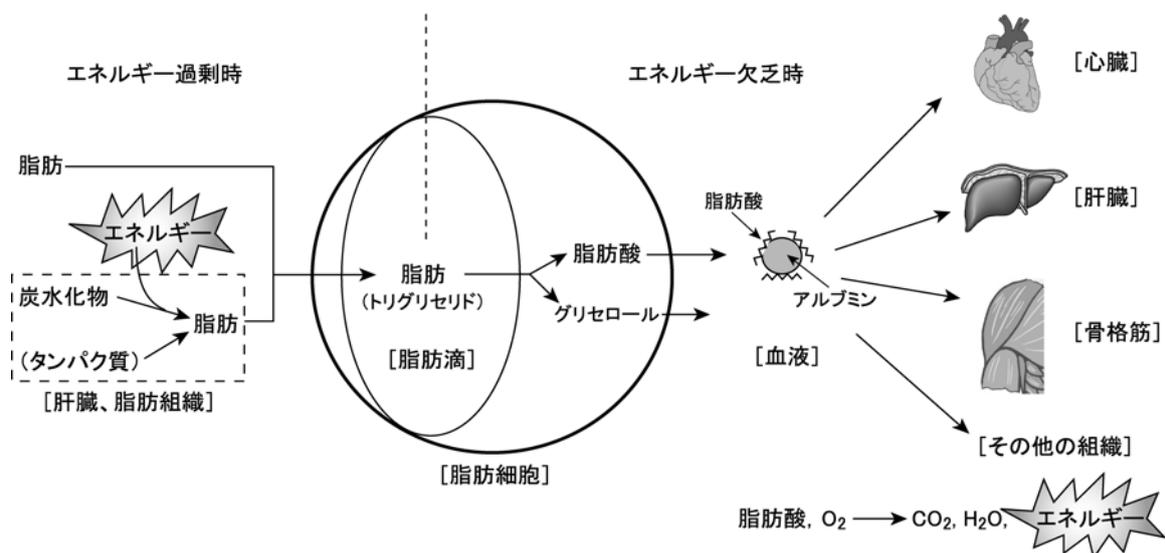


図2. 体内での脂肪の蓄積と消費

〔点線より左側〕 エネルギーが過剰の状態。脂肪は食餌から直接、摂取されるか、またはエネルギーを使って体内で炭水化物から作られる。タンパク質からも脂肪は作られるが、量的にはわずかである。脂肪組織に蓄えられる脂肪は、大半が肝臓または脂肪組織そのもので作られる。

〔点線より右側〕 エネルギー不足の状態。脂肪はリパーゼにより分解され、グリセロールと脂肪酸になる。このうち、実質的にエネルギー源となるのは脂肪酸であり、グリセロールの寄与は無視できる程度である。血中に分泌された脂肪酸は、アルブミンと結合した状態で体内を循環し、各組織に取り込まれる。脂肪酸は、細胞内のミトコンドリアで、酸素を用いて二酸化炭素と水にまで完全に分解（すなわち酸化）されることにより、大きなエネルギーを放出する。心臓、肝臓、骨格筋などが、脂肪酸を特に多く消費する器官である。

(2) 脂肪の蓄積と分解

炭水化物、脂肪、およびタンパク質は三大栄養素とよばれ、ヒトをはじめとして動物は、これらが様々な割合で混じりあったものを食餌として摂取する。これらは生命活動に必要なエネルギー源になると同時に、からだを構築する材料ともなる。脂肪は、食餌から直接摂取されるほか、過剰に摂取したエネルギーを利用して、主として炭水化物から、体内で新たに合成される。このようにして得られた脂肪は、脂肪組織を構成する脂肪細胞に貯蔵される（図2）。

一方、空腹時や運動時など、エネルギーが不足した際には、脂肪細胞に蓄えられた脂肪は加水分解され、脂肪酸とグリセロールとなって血中に放出される（図2）。この現象を「脂肪動員」という。脂肪のもつエネルギーの大半は、脂肪酸に含まれている。脂肪酸はアルブミンというタンパク質と結合して血中を運ばれ、からだの各組織の細胞に渡される。細胞内に取り込まれた脂肪酸は、ミトコンドリアで完全に酸化され、大きなエネルギーを放出する。運動時には、まずグリコーゲンが優先的に利用されるが、やがて脂肪の利用が始まる。また、脂肪酸の酸化には大量の酸素を必要とする。脂肪を消費するには、瞬発的な激しい運動よりも、持続的な有酸素運動の方が有効であるといわれるのは、そのためである。

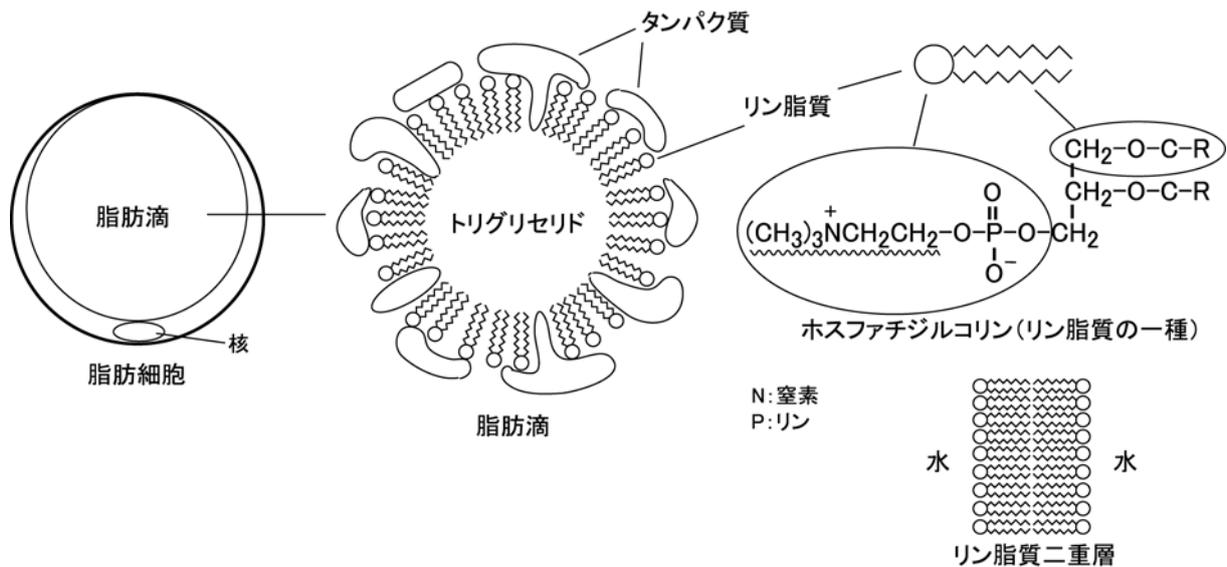


図3. 脂肪滴の構造

発達した脂肪細胞は、その内部の大部分が、1つの巨大な脂肪滴で占められている。通常の細胞では核が最大の構造体であるが、ここでは片隅に追いやられている。脂肪滴は、トリグリセリドを中心に、その周囲をリン脂質一重層が取り囲み、さらにその表面に種々の脂肪滴特有のタンパク質が結合したものである。これらのタンパク質の立体的な形（立体構造）や、それらが脂肪滴表面に結合しているしくみは、よくわかっていない。リン脂質の構造を右に示す。リン脂質は、グリセロールの2つの水酸基に脂肪酸が、残りの1つの水酸基に、リン酸を介して、種々の親水性分子（波下線をつけた部分）が結合したものである。たとえば、ホスファチジルコリンというリン脂質では、この部分はコリンとよばれる化学物質である。リン脂質の模式図の丸印は親水性の頭部、ジグザグ線は疎水性の尾部を示し、それぞれ構造式の2つの楕円で囲んだ部分に当たる。参考のために、リン脂質二重層の模式図も示した。なお、この図ではわかりやすくするために、リン脂質やタンパク質を、脂肪滴全体に比べて不均等に大きく表示している。

(3) 脂肪滴

脂肪細胞は、通常の細胞の数倍～十倍もの直径（120 μm に達する（1 μm = 1/1000 mm））をもつ巨大な細胞であり、その内部は1個の大きな脂肪滴でほとんど埋め尽くされて

いる (図 3)。脂肪滴は細胞内に蓄積された脂肪の塊であり、トリグリセリドの液滴の周囲をリン脂質の一重層が取り囲んでいる。リン脂質は、グリセロールの3つの水酸基の1つに、いろいろな親水性の (水になじみやすい) 分子がリン酸基を介して結合し、残りの2つの水酸基に脂肪酸が結合した化学物質である。トリグリセリドがきわめて疎水性が高いのに対し、リン脂質は親水性と疎水性を併せもつのが特徴である (両親媒性)。リン脂質の疎水性の尾部 (脂肪酸) が内部のトリグリセリドに接し、親水性の頭部 (リン酸と親水性残基) が外部の水と接することによって、水に満たされた細胞内で脂肪滴を安定に保持している。これは、洗剤によって油汚れが水に溶けるのと同じ原理である。ちなみに細胞膜や、ミトコンドリアなどの細胞小器官の膜は、リン脂質が尾部を内側に向けて二層に配列した、リン脂質二重層が基本構造となっている。この場合は、膜の両外側が水に富む環境であることに注意していただきたい。

(4) 脂肪動員のメカニズム

①カテコールアミンの作用

脂肪動員の引き金になるのは、アドレナリンやノルアドレナリンなどの、カテコールアミンとよばれるホルモンである。これらのホルモンが脂肪細胞表面の受容体に結合すると、その情報が細胞内に伝えられ、何段階もの過程を経て、最終的にある種のタンパク質リン酸化酵素 (Protein Kinase A ; PKA) が活性化される (図 4)。その結果、PKA のはたらきによって、細胞内の種々のタンパク質にリン酸基が結合する。これをタンパク質のリン酸化という。このうち以下に述べる2つのタンパク質のリン酸化が、脂肪動員につながると考えられている。

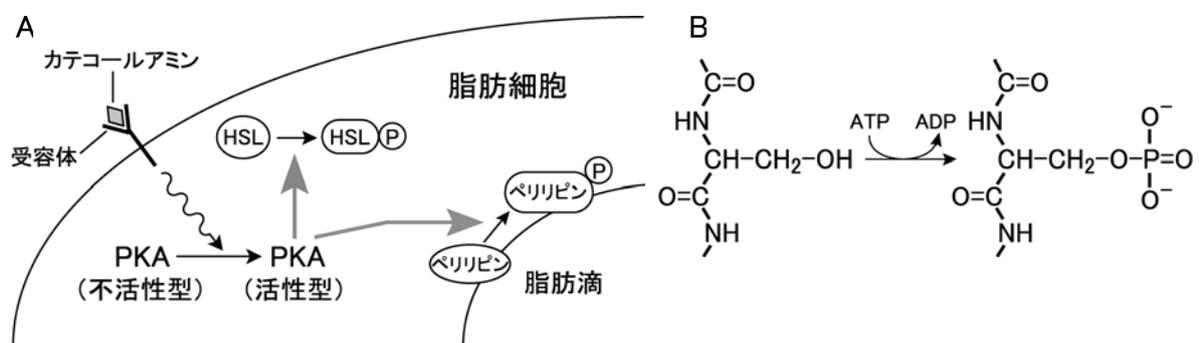


図 4. カテコールアミン刺激に応答したタンパク質のリン酸化

A. 脂肪細胞表面の受容体にカテコールアミンが結合すると、その信号が細胞内に伝えられ、PKA が活性化される。脂肪細胞では、HSL とペリリピンとが、PKA によってリン酸化されるタンパク質の代表的なものである。タンパク質は、リン酸化されることにより、構造や機能が変化する。

B. タンパク質のリン酸化。タンパク質は、20 種類のアミノ酸がいろいろな順序で、数百個にわたって鎖状に連なったものである。アミノ酸のうちセリン、トレオニン、チロシンの3つは、分子内に水酸基をもつ。これらの水酸基にリン酸が結合する反応を、タンパク質のリン酸化という。図はセリンのリン酸化を表している。1つのタンパク質には、これらのアミノ酸が多く個所に存在するが、リン酸化が起きるのは、そのうち一部の個所だけである。細胞内には多くの種類のタンパク質リン酸化酵素があり、それぞれ特定のタンパク質の特定の個所をリン酸化する。

1つは、脂肪加水分解酵素 (リパーゼ) の一種であるホルモン感受性リパーゼ (Hormone-Sensitive Lipase; HSL) である。この酵素は、リン酸化されることによって、リパーゼとしての活性 (はたらきの強さ) が上昇する。このことは、すでに 1970 年頃に明らかにされ (1)、これこそが脂肪動員のしくみであると考えられるようにな

った。しかしその後の研究によって、脂肪動員の際の大規模な脂肪分解を説明するには、これだけではとうてい不十分であることが明らかになってきた。

②ペリリピンの役割

そこで新たに注目されるようになったのが、脂肪滴表面に結合しているタンパク質、ペリリピンである。脂肪滴の周囲はリン脂質一重層で取り囲まれているだけでなく、その表面にはいろいろな脂肪滴特有のタンパク質が結合している(図3)。ペリリピンは、脂肪細胞の脂肪滴結合タンパク質としては、最も多量に含まれるものである。また脂肪細胞の中では、カテコールアミンによる刺激に応答して、最も強くリン酸化されるタンパク質でもある(2)。ペリリピンをコードする遺伝子*のはたらきを失わせた、すなわちペリリピンをもたないマウス(ペリリピンノックアウトマウス)は、正常なマウスよりも脂肪組織が小さくなっているために、痩せている(3,4)。ペリリピンノックアウトマウスの脂肪細胞を取り出して培養し、カテコールアミンを与えないで細胞全体の脂肪分解活性を調べると、正常マウスの細胞よりも活性が高い。ところが、これにカテコールアミン刺激を加えると、正常マウスの細胞では劇的な脂肪分解活性の上昇が見られるのに対し、ノックアウトマウスの細胞ではその応答が観察されない。これらの結果から、次のような考察がなされた(5)。

平常の状態にある動物の脂肪細胞では、ペリリピンはリン酸化されておらず、この状態では、HSL またはその他のリパーゼが、脂肪滴に蓄えられたトリグリセリドに作用するのを妨害する(図5A)。これによって、脂肪細胞は大量の脂肪を蓄積することができる。ペリリピンがないと平常時にリパーゼが過剰にはたらくために、脂肪が十分に蓄積されない(図5B)。したがってマウスは痩せることになる。一方、リン酸化されたペリリピンは、リパーゼに対するバリアーとしての機能を失い、むしろ積極的にリパーゼが脂肪滴に作用するのを促進する(図5C)。実際、HSL は平常時にはほとんど脂肪滴に存在しないが、カテコールアミン刺激が加わると脂肪滴に結合する

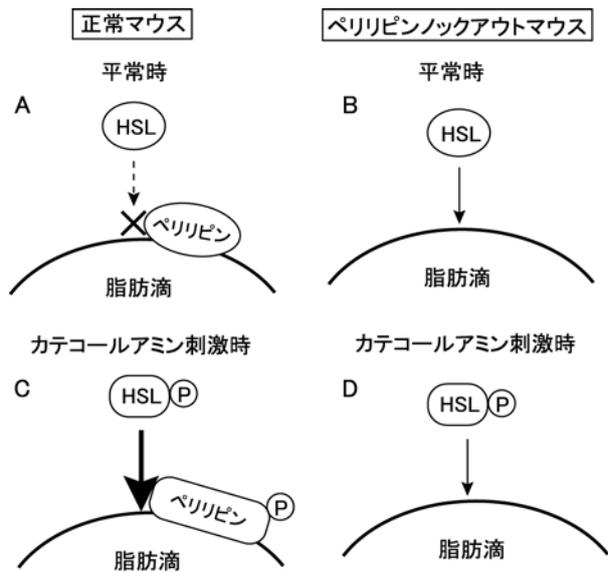


図5. ペリリピンによるHSLの制御

ペリリピンは、平常時にはHSLが脂肪滴に作用するのを妨害するが、カテコールアミン刺激に応答してリン酸化されると、一転してHSLの作用を促進する。HSL自身のリン酸化も、脂肪滴へのアクセスに必要と考えられている。ペリリピンノックアウトマウスではペリリピンが存在しないので、HSLはカテコールアミン刺激に関係なく、同じ強さで作用する。リパーゼには多くの種類があるが、HSL以外のリパーゼが同様の制御を受けるかどうかは不明である。

*タンパク質のアミノ酸配列は、遺伝子によって規定されている。1つの種類のタンパク質は、1つの種類の遺伝子によって規定される、という関係にある。「ペリリピンをコードする遺伝子」とは、「ペリリピンのアミノ酸配列を規定する遺伝子」という意味である(「コード」とは「暗号」のこと)。

ことが観察されている。ペリリピンがないと、HSL の作用が調節できなくなるため、カテコールアミン刺激に対する応答性が失われると考えられる (図 5 D)。

③ CGI-58 の役割

このようにして、脂肪細胞での脂肪の蓄積と分解におけるペリリピンの重要性が、次第に明らかになってきた。しかし、ペリリピンがどのようなメカニズムではたらくのかは、全く不明であった。筆者らの研究室では、ペリリピンはそれ自体、酵素としてはたらくわけではなく、他の何らかのタンパク質と協同して作用するのだろうと考えた。そこで、遺伝子工学的手法を用いて、ペリリピンと相互作用 (すなわち結合) する性質をもつタンパク質を探索した。その結果、CGI-58 と名づけられたタンパク質が、ペリリピンのパートナーとして見出された (6)。平常時の脂肪細胞では、CGI-58 はペリリピンと相互作用することによって、脂肪滴表面に結合している。しかしリン酸化されたペリリピンとは相互作用しないため、カテコールアミン刺激によって脂肪滴から遊離する。筆者らの研究室を含めた 2 つのグループの研究 (7, 8) により、CGI-58 は、脂肪細胞特異的トリグリセリドリパーゼ (Adipocyte Triglyceride Lipase; ATGL) を活性化するはたらきをもつことがわかった。ATGL は最近になって新たに発見されたリパーゼであり (9)、HSL と比較した場合、トリグリセリドに対して特に強く作用する。トリグリセリドに最初に作用するのは、HSL よりむしろ ATGL であるというのが、最近の考え方である。ペリリピンと CGI-58 の機能について、現在考えられているモデル (10) を図 6 に示す。

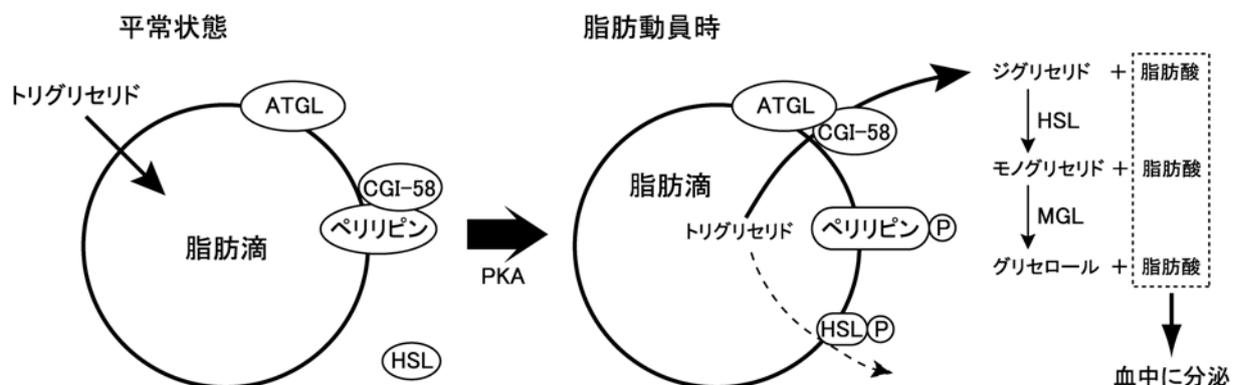


図 6. 脂肪動員におけるペリリピンと CGI-58 の役割に関するモデル

平常時には、CGI-58 は脂肪滴表面でペリリピンと結合している。ATGL は CGI-58 と結合できないので、不活性な状態にある。また HSL は脂肪滴にアクセスできない。したがってトリグリセリドは分解されず、蓄積する。脂肪動員時には、ペリリピンがリン酸化されるため、CGI-58 はペリリピンから離れ、かわりに ATGL に結合して酵素活性を上昇させる。また HSL も脂肪滴にアクセスできるようになる。これによって脂肪分解が開始される。トリグリセリドから脂肪酸が 1 つ除かれたものがジグリセリド、2 つ除かれたものがモノグリセリドである。ATGL、HSL、およびモノグリセリドリパーゼ (Monoglyceride Lipase; MGL) が順にはたらき、3 つの脂肪酸を完全に除去する。

トリグリセリドが完全に 3 分子の脂肪酸とグリセロールにまで分解されるには、ATGL、HSL、および第三のリパーゼ (MGL) が段階的に作用することが必要であると考えられる。平常時には、CGI-58 はペリリピンと結合しているので、ATGL と相互作用できず、ATGL は活性化されない。またペリリピンは HSL が脂肪滴に作用するのを妨害している。その結果、トリグリセリドの蓄積が分解を上回り、脂肪滴は肥大する。空腹

や運動によって血糖値が低下すると、カテコールアミンの血中濃度が高まり、脂肪細胞表面の受容体に結合する。これに応答してペリリピンがリン酸化されると、CGI-58はペリリピンから離れ、かわりに ATGL と相互作用することによって、この酵素を活性化する。またペリリピンがリン酸化されることによって、HSL は脂肪滴にアクセスできるようになる。HSL 自身のリン酸化も、脂肪滴へのアクセスと活性化に寄与する。このように、多くのタンパク質や酵素が脂肪滴表面で協調してはたらくことにより、大規模な脂肪分解が起こると考えられる。

④脂肪動員と微小脂肪滴

脂肪動員の過程では、脂肪滴の形態にも劇的な変化が起こる。すなわち、大きな脂肪滴は消失し、かわりに無数の微小な脂肪滴が出現するのである。これにはおそらく、脂肪滴の総表面積を広げることによって、脂肪分解の効率を高めるという意義があると考えられる。筆者らの研究室では、最新の顕微鏡技術を用いることにより、カテコールアミン刺激に応答して、微小な脂肪滴が大きな脂肪滴とは別の場所から、新たに形成されることを見出した (図7)。また、微小脂肪滴の出現と同時に、いろいろな

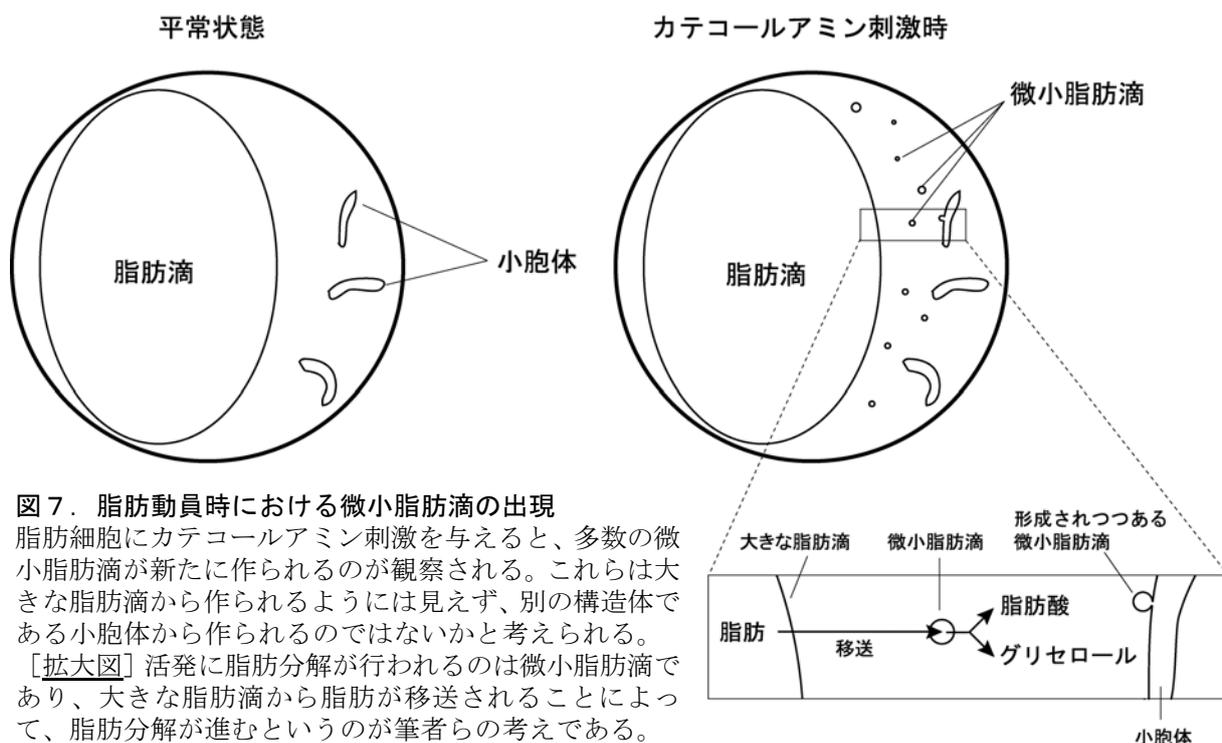


図7. 脂肪動員時における微小脂肪滴の出現

脂肪細胞にカテコールアミン刺激を与えると、多数の微小脂肪滴が新たに作られるのが観察される。これらは大きな脂肪滴から作られるようには見えず、別の構造体である小胞体から作られるのではないかと考えられる。

[拡大図] 活発に脂肪分解が行われるのは微小脂肪滴であり、大きな脂肪滴から脂肪が移送されることによって、脂肪分解が進むというのが筆者らの考えである。

脂肪滴結合タンパク質の細胞内分布も、大きく変化することがわかった。筆者らは、何らかのしくみで、大きな脂肪滴から微小脂肪滴に連続的に脂肪を移送しつつ、微小脂肪滴で活発な脂肪分解を行うことによって、細胞全体として効率的に脂肪分解が進行するという仮説を立て、その検証を進めている。

2. 脂肪滴の組織特異的機能とそのしくみ

(1) 脂肪細胞以外の細胞の脂肪滴

脂肪滴は脂肪細胞のみに見られるわけではなく、むしろ酵母からヒトまで、いわゆ

る真核生物の細胞には、ほぼ普遍的に存在している。ただし脂肪細胞の巨大な脂肪滴が、大量の脂肪を長期にわたって貯蔵するのに対し、他の組織の細胞に見られる脂肪滴は一般にはるかに小さく、ごく少量の脂肪を一時的に保管しているに過ぎない。これらの組織では血液から脂肪酸を取り込み、エネルギー源として利用するが、その際に一部の脂肪酸をトリグリセリドに再合成し、貯蔵する。これが、それらの組織の細胞に見られる小さな脂肪滴の正体である。空腹時や運動時には、脂肪動員によって大量の脂肪酸が脂肪組織から放出され、他の組織の細胞はそれを盛んに取り込んで利用しようとするので、貯蔵されるトリグリセリドの量も増える。実際、ラットやマウスを一晩絶食させると、肝臓、心臓、骨格筋などの細胞で、脂肪滴の数や大きさが顕著に増加する。しかし、再び通常の食事を与えれば、脂肪組織からの脂肪酸の大量放出は停止し、それらの脂肪滴に蓄えられたトリグリセリドは速やかに代謝されるので、脂肪滴はもとの状態に戻る。

この関係は、商品の配送における、配送元の倉庫と末端の販売店との関係に似ている（図8）。販売店では通常、商品の売れ行きに応じて、必要最小限の在庫を置いている。配送元からの出荷も、それに依りて最小限に留まっているはずである。販売が好調になると、大量の商品が配送され、売り切れを防ぐために、末端販売店でも通常より多くの在庫を置かなければならない。しかしこれはあくまでも一時的なものであり、売れ行きが落ち着けば配送元からの出荷を止め、末端での在庫を減らすことになる。売れなくなった多くの在庫を抱えたままでは、販売店は売り場がふさがってしまい、商売が成り立たなくなるだろう。

このように、脂肪組織以外の細胞では、脂肪滴はあくまでも一時的に脂肪を貯留するのが役割である。ところが、なんらかの原因で細胞外からの脂肪酸の供給が過剰になったり、細胞での脂肪の消費が滞ったりすると、これらの組織の細胞に脂肪が過度に蓄積することがある。たとえば、肝臓の細胞に脂肪が異常蓄積したものが脂肪肝とよばれるように、そのような状態は病的状態である。脂肪の過剰蓄積は、肝臓や骨格筋ではインスリン抵抗性（インスリンが効きにくくなった状態。糖尿病の前駆症状）

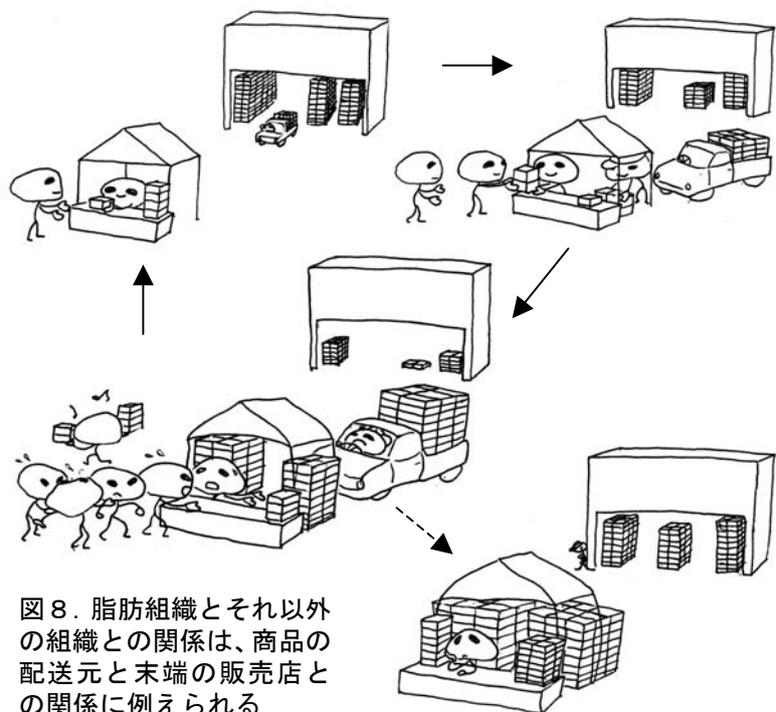


図8. 脂肪組織とそれ以外の組織との関係は、商品の配送元と末端の販売店との関係に例えられる

末端の販売店では、通常、必要最小限の在庫を置いている（左上）。配送元からは、商品の売れ行きに応じて必要なだけの出荷を行う（右上）。売れ行きが好調な時には、配送元からの出荷量を増やし、販売店でも在庫を増やして、売り切れを防ぐ（左下）。売れ行きが落ち着けば、通常の状態に戻る（左上）。なんらかの原因で販売店での在庫が過剰になると、商売に支障をきたす（右下）。（絵：大隅厚美）

の原因となり、心臓では心筋症の引き金となる。これらの組織に脂肪が過剰に蓄積すると、なぜ病気を引き起こすのかは、必ずしも明らかではない。脂肪そのものよりも、それと同時に必然的に蓄積する脂肪酸が原因であるという説が有力である。脂肪酸が種々のタンパク質に結合して、それらのはたらきに影響を与える可能性や、大量の脂肪酸を酸化しなければならないために、ミトコンドリアに過重な負荷がかかる可能性などが指摘されている。

(2) 脂肪滴の組織特異性を規定する因子

上述のように、脂肪滴そのものは普遍的な構造体であり、脂肪細胞の脂肪滴は、長期、大量の脂肪蓄積に特化した、むしろ特殊なものと考えられることができる。脂肪滴のこのような組織特異的機能は、何によってもたらされているのだろうか。ここで注目されるのがペリリピンである。すでに述べたように、ペリリピンは脂肪細胞における脂肪の蓄積と分解の調節に重要な鍵を担っている。ペリリピンは脂肪細胞に高レベルで発現しているが、他の組織の細胞には、ごく一部の例外を除き、ほとんど発現が見られない。このことは、脂肪細胞の脂肪滴の特殊な性質が、ペリリピンによってほぼ規定されていることを推測させる。

ヒトをはじめとする哺乳類には、ペリリピン自身を含めて、互いにアミノ酸配列が類似した5種類のタンパク質が存在する (図9)。そのうち、ADRP および Tip47 と名

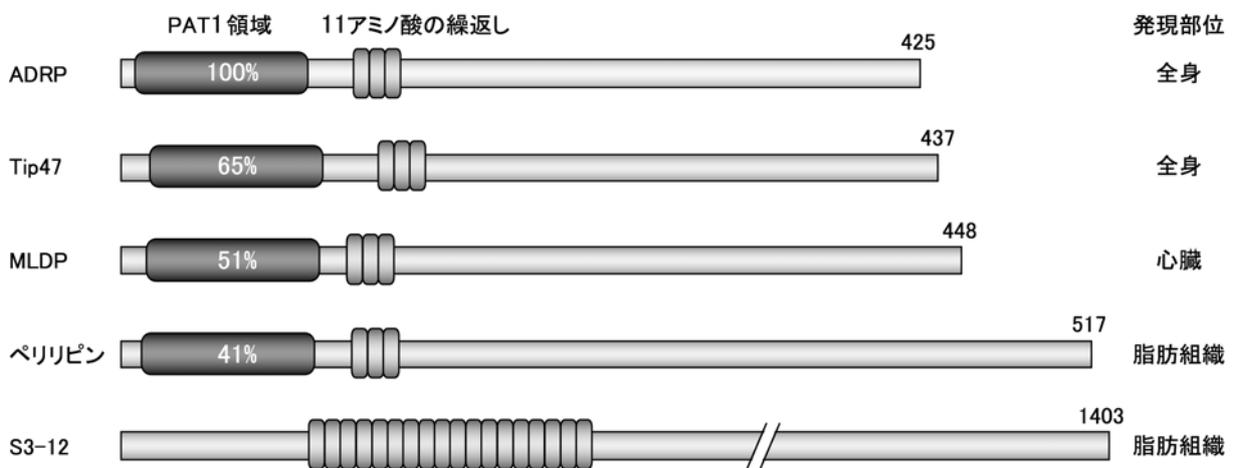


図9. PAT タンパク質ファミリー(10)

タンパク質は多数のアミノ酸がつながって作られており、その並び方のことをアミノ酸配列という。アミノ酸配列の全体、または一部が互いに類似しているタンパク質のグループを、タンパク質ファミリーとよぶ。タンパク質の性質や機能はアミノ酸配列によって決まるので、互いに類似したアミノ酸配列をもつタンパク質同士は、類似のはたらきをもつことが予測される。この図では、PAT ファミリーに属する5つのタンパク質のアミノ酸配列を水平の棒で表している。棒の右端には、各タンパク質を構成するアミノ酸の数を示してある。これらのタンパク質は、PAT1 領域と記した部分と、11個のアミノ酸を単位とする配列が繰り返している部分で、アミノ酸配列が特によく似ている。S3-12にはPAT1領域がない。PAT1領域のアミノ酸配列の一致度を、ADRPを基準として%で表示した。右端には、各タンパク質がからだのどこで発現している(すなわち、作られ、存在している)かを示してある。

づけられたタンパク質は比較的古くから知られており、ペリリピン(Perilipin)と併せ、それらの頭文字を取ってPATファミリーとよばれていた。その後、S3-12と名づけられたタンパク質が報告され、さらにごく最近、筆者らの研究室で5番目のPATフ

ファミリーメンバーである MLDP が見つかった(11)。ペリリピンと S3-12 は脂肪細胞で高い発現が認められるが、ADRP と TiP47 はいろいろな組織で発現している。それに対し、MLDP は心臓で特に顕著に発現しており、それにちなんで Myocardial Lipid Droplet Protein (心筋の脂肪滴タンパク質；略称 MLDP) と名づけた。ペリリピン以外の4つの PAT ファミリータンパク質も、すべて脂肪滴結合タンパク質であり、多かれ少なかれ脂肪の蓄積を助けるはたらきがあるようである。しかしペリリピンのような、ホルモン刺激に応答して脂肪分解を調節する作用は知られていない。

このような一連の観察結果は、脂肪滴の性質が、基本的に PAT タンパク質によって支配されている可能性を示唆している。すなわち、脂肪細胞とそれ以外の細胞における脂肪滴の性質の違いは、ペリリピンが存在するか、あるいはそれ以外の PAT タンパク質が存在するかによって決まるのではないかと考えられる。筆者らの研究室では、特に心臓における MLDP の役割に着目した。心臓は、もともとエネルギー源として脂肪酸を非常に活発に利用する器官である。血液から心筋細胞に取り込まれた脂肪酸は速やかに分解されるため、トリグリセリドとして蓄積する割合はきわめて低い。したがって心臓の脂肪滴は、他の組織の脂肪滴と比べて、とりわけ小さい。そしてそこには、MLDP が特に多く存在している。このことから筆者らは、MLDP は心臓における活発な脂肪の代謝に寄与するタンパク質であると推定した。このことを立証するため、MLDP をコードする遺伝子を欠損させたマウス (MLDP ノックアウトマウス) を作り、それがどのような性質を示すかを調べている。

おわりに

脂肪代謝の研究は、HSL のリン酸化説が信じられるようになった 1970 年頃には、ほぼ完了したと思われていた。脂肪分解の場としての脂肪滴の重要性も、ほとんど顧られることはなかった。しかし 1990 年代半ばにペリリピンが発見され、さらに今世紀に入ってそのノックアウトマウスの解析が行われるに至り、状況は一変した。ここ数年、脂肪滴の研究は世界的に驚くべき勢いで進んでいる。新しい脂肪滴結合タンパク質やリパーゼが次々と発見され、多くのタンパク質の協同作用として脂肪動員を捉えることが可能になってきた。しかし、その分子レベルのメカニズムは今後の課題である。一方、脂肪細胞以外の細胞の脂肪滴に関しては、PAT タンパク質を共通のキーワードとして、脂肪細胞と同じ土俵で研究しようとする試みが、ようやく始まったばかりである。

肥満は、脂肪の蓄積と分解のバランスが蓄積側に偏った時に発生し、われわれ現代人は常にその危険にさらされている。肥満はメタボリックシンドロームの最大の危険因子である。肥満の二次的な結果として、あるいはそれ以外の原因で、脂肪組織以外の組織に脂肪が異常蓄積すると、それらの組織の機能不全を招くと共に、糖尿病や動脈硬化などの発症につながる。このような病気の予防には、適切な食生活や適度の運動など、生活習慣の改善が不可欠であるが、正しい対策を考える上で、脂肪の代謝メカニズムの解明が重要であることはいままでもない。またこのメカニズムが明らかになれば、病気の診断や治療にも役立つであろう。実際、ペリリピンをターゲットとす

る治療薬の開発も検討されているという。

脂肪代謝に関わる遺伝子の異常は、重篤な疾患の原因となる。たとえば ATGL の欠損は心筋や骨格筋の機能不全を、また CGI-58 の欠損は肝臓、皮膚、神経系など、多くの組織の機能障害をもたらすことが知られている。ペリリピンのある種のタイプは、肥満傾向と相関するという報告もある。糖尿病や動脈硬化などのメタボリックシンドロームの諸症状は、生活習慣病ともよばれるが、実際には、数多くの遺伝子の機能に微妙な個人差があることが、それに大きく寄与している。今後、脂肪代謝の異常を伴う病気の診断や治療を考える上で、脂肪滴結合タンパク質の遺伝子の解析が重要になるかもしれない。

脂肪滴の研究は、古くて新しい分野である。思いがけない発見に出会うチャンスは至るところにあり、興味は尽きない。同時にそれは、医学的な貢献も十分に期待できる課題である。今後も基礎研究を本分としつつ、医学分野への協力も念頭において、研究を進めていきたい。

文献

1. Corbin, J. D., Reimann, E. M., Walsh, D. A. & Krebs, E. G. (1970) *J. Biol. Chem.* **245**, 4849-4851
2. Greenberg, A.S., Egan, J.J., Wek, S.A., Garty, N.B., Blanchette-Mackie, E.J. & Londos, C (1991) *J. Biol. Chem.* **266**, 11341 - 11346
3. Martinez-Botas, J., Anderson, J. B., Tessier, D., Lapillonne, A., Chang, B. H., Quast, M. J., Gorenstein, D., Chen, K. H. & Chan, L. (2000) *Nat Genet* **26**, 474-479
4. Tansey, J. T., Sztalryd, C., Gruia-Gray, J., Roush, D. L., Zee, J. V., Gavrilova, O., Reitman, M. L., Deng, C. X., Li, C., Kimmel, A. R. & Londos, C. (2001) *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**, 6494-6499
5. Sztalryd, C., Xu, G., Dorward, H., Tansey, J. T., Contreras, J. A., Kimmel, A. R. & Londos, C. (2003) *J Cell Biol* **161**, 1093-1103
6. Yamaguchi, T., Omatsu, N., Matsushita, S. & Osumi, T. (2004) *J Biol Chem* **279**, 30490-30497
7. Yamaguchi, T., Omatsu, N., Morimoto, E., Nakashima, H., Ueno, K., Tanaka, T., Satouchi, K., Hirose, F. & Osumi, T. (2007) *J. Lipid Res.* **48**, 1078-1089
8. Lass, A., Zimmermann, R., Haemmerle, G., Riederer, M., Schoiswohl, G., Schweiger, M., Kienesberger, P., Strauss, J. G., Gorkiewicz, G. & Zechner, R. (2006) *Cell Metab* **3**, 309-319
9. Zimmermann, R., Strauss, J. G., Haemmerle, G., Schoiswohl, G., Birner-Gruenberger, R., Riederer, M., Lass, A., Neuberger, G., Eisenhaber, F., Hermetter, A. & Zechner, R. (2004) *Science* **306**, 1383-1386
10. 山口智広、大隅 隆 (2008) “分子糖尿病学の進歩 2008” 42-47 (金原出版)
11. Yamaguchi, T., Matsushita, S., Motojima, K., Hirose, F. & Osumi T. (2006) *J. Biol. Chem.* **281**, 14232-14240