

脂肪細胞の表面にある受容体シグナルが脂肪分解を促すことを発見！

GPRC6A は G タンパク質共役型受容体^{*}の一種です。九州大学大学院歯学研究院 OBT 研究センターの向井悟学術研究員（研究当時、現東亜大学医療学部准教授）、溝上顕子准教授、福岡歯科大学口腔医学研究センターの平田雅人客員教授らの研究グループは、脂肪細胞における GPRC6A シグナル不全が脂肪の分解を抑制し、食餌誘発性の肥満とそれに起因する代謝異常を引き起こすことを明らかにしました。

GPRC6A は、骨ホルモンであるオステオカルシン、オルニチンといったアミノ酸、テストステロン、細胞外 Ca^{2+} などの多様な分子に応答します。GPRC6A を持たないマウスは、メタボリックシンドロームが進行したり、骨量が減少したりと様々な異常を示すことが既に報告されていましたが、その詳細な役割は不明でした。研究グループはこれまでに、特に脂肪細胞の GPRC6A がオステオカルシンにより活性化し、脂肪細胞を縮小させることを明らかにしています。そこで、脂肪細胞における GPRC6A シグナルが重要ではないかと考え、脂肪特異的に GPRC6A を持たないマウス (adG6AKO) を作成し、GPRC6A を介したシグナル経路が脂肪蓄積を制御するメカニズムを解析しました。

adG6AKO マウスを高栄養食で飼育すると、GPRC6A を持つマウスと摂食量はほぼ同じであるにも関わらず体重増加が著しいことがわかりました。また、adG6AKO マウスの脂肪細胞は著しく肥大しており、肝臓への脂肪蓄積も顕著でした。脂肪細胞における脂肪酸取り込み、中性脂肪合成、脂肪分解の各ステップに関わる分子群の発現を比較したところ、adG6AKO マウスの脂肪組織では脂肪を分解する酵素群が著しく減少しており、脂肪分解が抑制されていることがわかりました。その結果 adG6AKO マウスでは肥満、高血糖、耐糖能異常などのメタボリックシンドローム様を呈することがわかりました。

さらに、GPRC6A は多様な分子に応答しますが、本研究では脂肪分解酵素の発現を上昇させるにはオステオカルシンとオルニチンが最も有効であったことから、脂肪細胞をオステオカルシンやオルニチンで刺激したところ、脂肪分解酵素群の発現は増加しました。つまり、adG6AKO マウスの肥満は、オステオカルシンやオルニチンによる恒常的な GPRC6A シグナルがなくなったことによって脂肪分解酵素が減少し、脂肪分解が抑制されたことに起因することを示します。脂肪細胞における GPRC6A シグナルの恒常的な活性化が脂肪の分解を促進し、全身の代謝調節に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。

本研究成果は、2021 年 1 月 9 日（米国時間）に米国科学雑誌「Journal of Biological Chemistry」で公開されました。

研究者からひとこと：脂肪組織におけるオステオカルシンやオルニチンによる恒常的な GPRC6A シグナルが肥満を抑制することが今回明らかになりました。この成果が肥満治療法開発につながればと思います。



平田 客員教授

溝上 准教授
(九州大学)向井 学術研究員
(現東亜大学准教授)

左が通常のマウス、右が adG6AKO マウス。adG6AKO マウスの脂肪組織では、脂肪細胞が著しく肥大している。

【論文情報】

タイトル : Adipocyte-specific GPRC6A ablation promotes diet-induced obesity by inhibiting lipolysis

著者名 : Satoru Mukai*, Akiko Mizokami*, Takahito Otani, Tomomi Sano, Miho Matsuda, Sakura Chishaki, Jing Gao, Tomoyo Kawakubo-Yasukochi, Ronghao Tang, Takashi Kanematsu, Hiroshi Takeuchi, Eijiro Jimi, Masato Hirata
* Equal contribution

掲載誌 : Journal of Biological Chemistry

DOI : 10.1016/j.jbc.2021.100274

【用語の解説】

※ Gタンパク質共役型受容体

細胞膜上に存在する受容体の一種。神経伝達物質やホルモンなどの様々なシグナルを受容して構造を変化させ、細胞内のGタンパク質を介して細胞内に情報を伝達する。細胞膜を7回貫通する特徴的な構造をもつことから、別名7回膜貫通型受容体ともよばれる。

【研究助成】

本研究は、科学研究費補助金(JP18K09521、JP17K19766、JP17H01695、JP20H03854)、ロツテ財団、および九州大学OBT研究センタープロジェクト経費の支援を受けて行われました。

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

福岡歯科大学口腔医学研究センター 客員教授 平田 雅人

TEL:092-801-0411

Mail:hirata@college.fdcnet.ac.jp

九州大学大学院歯学研究院 准教授 溝上 顕子

TEL:092-642-6320

Mail:akiko-k@dent.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

福岡歯科大学企画課企画広報係

TEL:092-801-0411

Mail:kouhou@college.fdcnet.ac.jp

九州大学広報室

TEL:092-802-2130

Mail:koho@jimu.kyushu-u.ac.jp