

脂肪組織の酵素抑制で「太らない体質」

16

阪大教授解明

人間や動物の脂肪組織内にある特定の酵素の働きを抑えると、食欲が増す一方で脂肪がどんどん燃焼、いくら食べても太らない「やせの大食い」体質になることが、大阪大大学院医学系研究科の下村伊一郎教授（内分泌代謝学）らのマウスを使った実験で分かった。肥満を原因とする生活習慣病の画期的な治療法につながることを期待される。研究成果は米医学誌「ネイチャー・メディシン」オンライン版に十八日掲載される。

下村教授らの研究グループは、動物が肥満になる過程で脂肪組織内の酵素「PTEN」が増える現象に注目。特殊なホルモンを使って、脂肪組織内にPTENを持たないマウスを作り出したところ、人間で言えば三十歳前後に当たる生後八〜十週目で、普通のマウスに比べ体長は変わらないものの、脂肪組織の重さは約25%、体重は約75%に。しかし、えさを食べる量は約二割多かった。

インスリンによって血糖値が下がる効果も普通のマウスより大きく、体の熱消費も多かった。

今回の研究成果について下村教授は「肥満による糖尿病をはじめとした生活習慣病の治療に応用できる可能性がある」としている。ただ、PTENにはがんを抑制する機能があるといわれ、臓器でPTENの機能を抑制するとがん発症につながるとの報告も出ていることから、脂肪組織内だけに限定して抑制する方法を突き止めることが今後の課題という。

PTENとは

細胞が癌化するという事は一言でいうなら、細胞が異常増殖するようになってしまうことである。そしてこのような形質変換の原因として癌遺伝子の変異（活性化）や癌抑制遺伝子の変異（不活性化）がある。

PTEN (phosphatase and tensin homolog) は癌抑制遺伝子の一つとして1997年に単離された。それ以来様々な視点からその生理機能の解析が進められ、その結果PTENの癌抑制遺伝子としての特徴、すなわち癌細胞におけるこの遺伝子の不活性化（変異）が多数報告されている。実際、これらの解析からPTENの不活性化とある種の癌（子宮内膜腫・神経膠腫・前立腺癌）との強い関連性が示されたほか、PTENが高い発癌頻度を示す遺伝病（Cowden病）の原因遺伝子の一つであることが明らかにされてきた。一方このような癌遺伝学的な解析と比較してその生化学的解析は遅れていたが、我々は1998年にPTEN遺伝子産物が脂質セカンドメッセンジャーであるホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸 (PIP₃) を基質とし、そのD3位を脱リン酸化する全く新規なホスファターゼ活性を示すことを明らかにした (J. Biol. Chem. 273: 13375-13378, 1998)。PIP₃は細胞増殖因子等の刺激に応じ、活性化されたホスファチジルイノシトール 3-キナーゼによって産生され、細胞増殖・生存の細胞内シグナルに対して負の作用をもっていると考えられており、実際PTENの過剰発現による細胞内PIP₃レベルの減少およびそれに伴う細胞増殖の阻害または細胞死（アポトーシス）の誘導が多くのグループから報告されている。一方PTEN遺伝子が欠失または変異している細胞では細胞内PIP₃レベルの亢進および抗アポトーシス活性の上昇が観察される。

出典 大阪大学医学部附属病院 内科学第二科 肥満・糖尿病・内分泌代謝学 下村伊一郎教授

これを抜くも、食べるも、食べないも、食べない。