

平成 28 年 12 月 19 日

ヒト脂肪組織由来幹細胞における 外因性脂肪酸結合タンパク (FABP) 4、FABP 5 の影響 -糖尿病、肥満の病態解明と脂肪幹細胞再生治療への可能性-

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)泌尿器科学分野の山本 徳則(やまもと とくのり)准教授、後藤 百万(ごとう ももかず)教授と札幌医科大学内分
泌内科の古橋 真人(ふるはし まさと)講師、三浦 哲嗣(みうら てつじ)教授の
研究グループは、細胞レベルにおいて、ヒト脂肪組織由来幹細胞における外因性脂肪
酸結合タンパク^{*1} (FABP) 4、FABP5 の影響を明らかにしました。

現在、研究グループは、ヒトに対する臨床試験において、後ろ向き試験で脂肪幹細胞^{*2} を腹圧性尿失禁症例の損傷している括約筋に注入することの有用性と安全性を確認
した上、医師主導多施設前向き試験(臨床試験登録システム: UMIN-CTR の試験 I D :
UMIN00001790、ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02529865) を行っています。しか
しながら注入された脂肪幹細胞が、損傷している括約筋でどのようなメカニズムで臨床
的効果を発揮しているか、FABP と脂肪幹細胞レベルでの詳細な検討はされていませ
んでした。

研究グループは、まず、脂肪幹細胞の脂肪分化誘導に伴い FABP4 (脂肪細胞型)、
FABP 5 (表皮型) の発現が亢進し、分泌されることを確認しました。続いて、脂肪幹
細胞に遺伝子を組み替えた FABP4 (Recombinant (R)-FABP4) を投与した結果、多数の筋
原性分化の遺伝子 (MYOD を含む) の増加を認めました。また、R-FABP4 と R-FABP5 を脂
肪幹細胞に投与した結果、それぞれ共に、脂質の分解・取り込み・ β 酸化の増加、アミ
ノ酸の蓄積、核酸構成関連因子の低下、NADPH/NADP⁺比や ATP/AMP 比の増加が認められ
ました。これらの結果により、脂肪幹細胞の代謝亢進が認められたことが示されました。

本研究成果により、肥満・インスリン抵抗性に関連する FABP4 と FABP5 は脂肪組織内
の脂肪細胞から分泌され、脂肪幹細胞に影響を及ぼすことが明らかになりました。糖尿
病、肥満における病態解明と脂肪幹細胞再生治療への応用の可能性が期待されます。

本研究成果は、米国科学誌 PLOS ONE (米国東部時間 2016 年 12 月 9 日付け電子版) に
掲載されました。

ヒト脂肪組織由来幹細胞における 外因性脂肪酸結合タンパク(FABP)4、FABP 5 の影響 -糖尿病、肥満の病態解明と脂肪幹細胞再生治療への可能性-

ポイント

- 脂肪幹細胞の脂肪分化誘導に伴い FABP4（脂肪細胞型）、FABP5（表皮型）が発現亢進し、分泌されることを確認しました。
- トランスクリプトーム解析^{*3}により、R-FABP4 を脂肪幹細胞に投与した結果、多数の筋原性分化の遺伝子の増加（代表的な遺伝子：MYOD）が認められました。
- メタボローム解析^{*4}により、R-FABP4 と R-FABP5 を脂肪幹細胞に投与した結果、それぞれ共に、脂質の分解・取り込み・ β 酸化の増加、アミノ酸の蓄積、核酸構成関連因子の低下、NADPH/NADP⁺比や ATP/AMP 比の増加が認められました。これらは、脂肪幹細胞における代謝亢進が認められたことを示しています。
- 糖尿病、肥満における病態解明と脂肪幹細胞再生治療への応用の可能性が期待されます。

1. 背景

以前、研究チームは、腎臓障害に対するL型-脂肪酸結合タンパク(FABP)のバイオマーカーの応用と治療に関する考察を報告(Yamamoto T et al JASN2001)しました。現在、研究チームは、ヒトに対する臨床試験において、後ろ向き試験で脂肪幹細胞を腹圧性尿失禁症例の損傷している括約筋に注入することの有用性と安全性を確認した上で、医師主導多施設前向き試験（臨床試験登録システム：UMIN-CTR の試験ID：UMIN00001790、ClinicalTrials.gov Identifier：NCT02529865）を行っています。

2001年に発見された脂肪幹細胞は、体内に多く存在し、採取が容易で臨床応用しやすい間葉系幹細胞として、多分野で研究がされています。しかしながら注入された脂肪幹細胞が損傷している括約筋でどのようなメカニズムで臨床的効果を発揮しているか、FABP と脂肪幹細胞レベルでの詳細な検討はされていませんでした。

2. 研究成果

研究チームは、脂肪幹細胞の脂肪分化誘導に伴い、肥満・インスリン抵抗性に関連する FABP4（脂肪細胞型）、FABP 5（表皮型）の発現が亢進し、分泌されることを確認しました。続いて、遺伝子を組み替えた FABP4（Recombinant(R)-FABP4）を脂肪幹細胞に投与した結果、トランスクリプトーム解析により MYOD を含む多数の筋原性分化の遺伝子の増加（図1）を認めました。また、R-FABP4 と R-FABP5 を脂肪幹細胞に投与した結果、メタボローム解析によりそれぞれ共に、脂質の分解・取り込み・ β 酸化の増加、アミノ酸の蓄積、核酸構成関連因子の低下、NADPH/NADP⁺比や ATP/AMP 比の増加が認められました（図2）。

本研究により、脂肪幹細胞の脂肪分化誘導に伴い、肥満・インスリン抵抗性に関連する FABP4（脂肪細胞型）、FABP 5（表皮型）の発現が亢進し、筋原性分化かつ脂肪幹細胞代謝亢進に影響を与えことを明らかにすることによって、糖尿病病態解明、脂肪幹細胞再生治療への応用が期待されました。

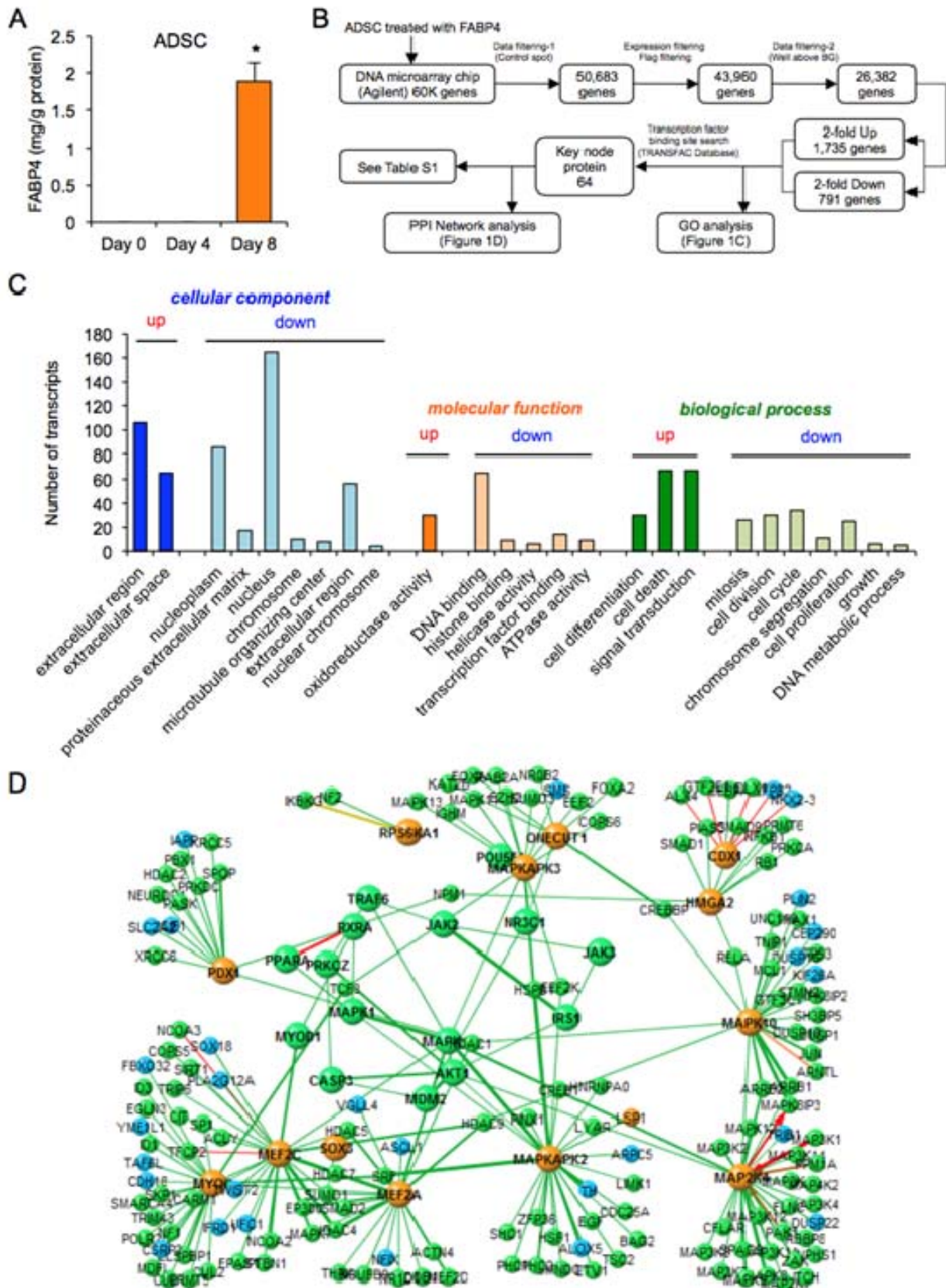


図1 培養脂肪幹細胞から FABP4 が分泌し、筋原性分化が亢進する

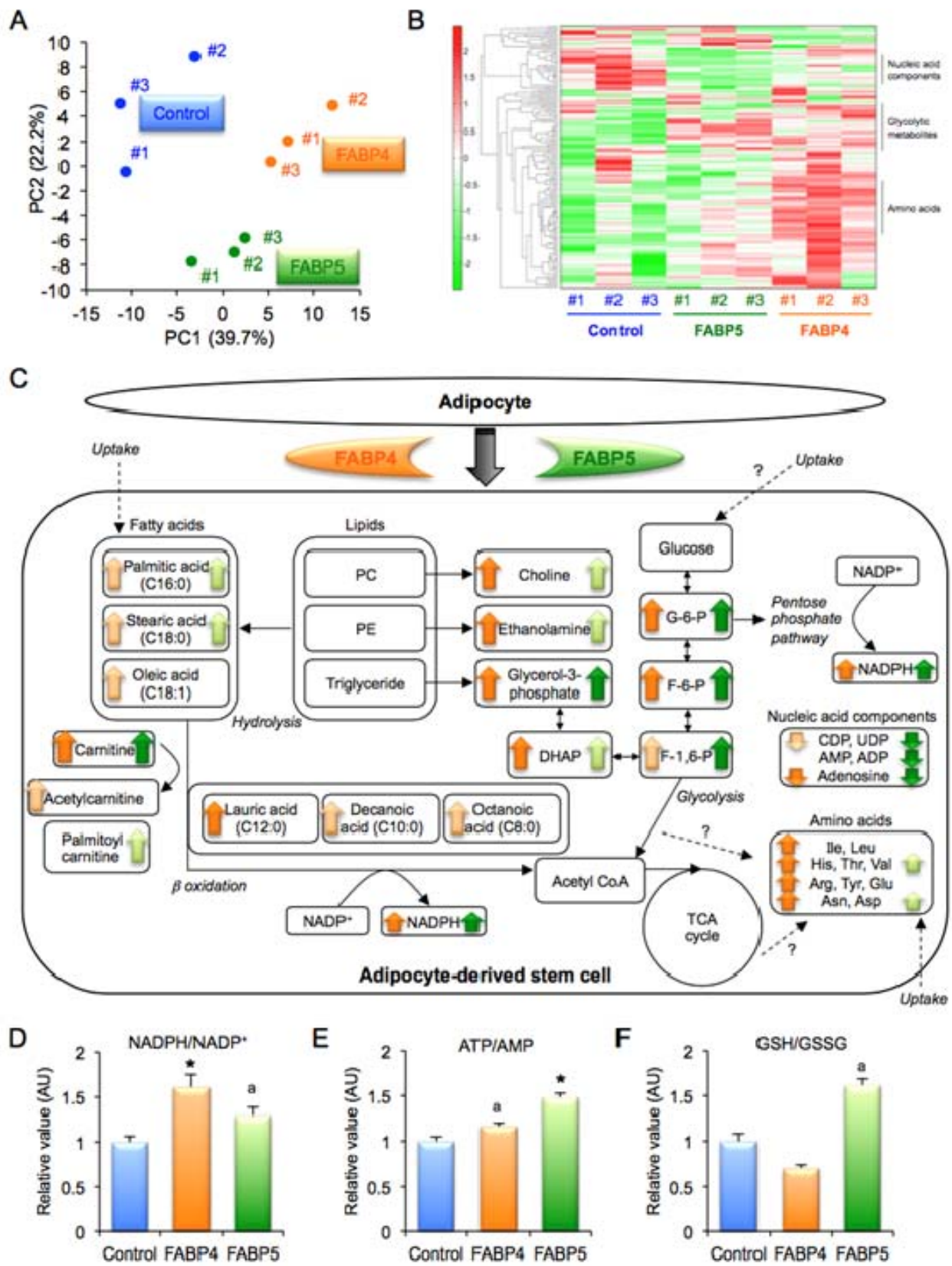


図2 FABP4、FABP5は脂肪幹細胞の代謝を亢進させる

3. 今後の展開

FABP4 と FABP5 は、脂肪幹細胞の代謝の亢進に影響を及ぼすことから、糖尿病、肥満の病態解明が期待されます。また、脂肪幹細胞の分化から FABP4 と FABP5 が発現・分泌し、代謝影響を与えることから、脂肪幹細胞再生治療への応用の可能性も期待されます。

4. 用語説明

※1 外因性脂肪酸結合タンパク：

長鎖脂肪酸やエイコサノイドのような疎水性リガンドと、結合する約 130 個のアミノ酸から構成される分子量約 14~15 kDa の平行 β 構造が、2枚の直交する β シートを形成し、2つの短い α ヘリックスを持つ脂質シャペロンファミリーで、これまでに9つのアイソフォームが報告されている。高発現もしくは単離された組織や細胞にちなんで、肝型 (L-FABP/FABP1)、腸型 (I-FABP/FABP2)、心臓型 (H-FABP/FABP3)、脂肪細胞型 (A-FABP/FABP4/aP2)、表皮型 (E-FABP/FABP5/mal1)、回腸型 (II-FABP/FABP6)、脳型 (B-FABP/FABP7)、ミエリン型 (M-FABP/FABP8)、精巣型 (T-FABP/FABP9)と名付けられている。

※2 脂肪幹細胞：

2001年に脂肪組織中から発見された間葉系幹細胞。骨髄幹細胞の100~1000倍もの幹細胞を比較的容易に確保できること、また、骨髄幹細胞が持つ、骨・脂肪・軟骨等へ分化する能力とサイトカイン分泌を行うことにより、創傷治癒・分化・免疫調節・新生血管形成を行う。すでに糖尿病や心筋梗塞・脳梗塞・肝機能障害・アレルギー疾患など、様々な病気に対する治療への適用が試みられている。本研究チームは腹圧性尿失禁への臨床研究を行っている。

※3 トランスクリプトーム解析：

転写活性（コーディングおよびノンコーディング）を特徴づけ、関連するターゲット遺伝子や転写産物のサブセットにフォーカスし、数千もの遺伝子を一度にプロファイリングして細胞機能の全体像を描出することができる解析方法である。

※4 メタボローム解析：

試料中に存在する代謝物質レベルを一斉に、かつ網羅的に、個々の代謝物質の定性および定量性測定する解析方法である。

5. 発表雑誌

Yamamoto T, Furuhashi M, Sugaya T, Oikawa T, Matsumoto M, Funahashi Y, Mastukawa Y, Gotoh M, Miura T. Transcriptome and metabolome analyses in exogenous FABP4- and FABP5-treated adipocyte-derived stem cells, *PLOS One* 2016 (2016年12月9日付の電子版に掲載)

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical_en/res/ResearchTopics/2016/fabp_20161219en.pdf