

トピックス

メタボリックシンドロームの発症メカニズムの解明
—脂肪細胞肥大化因子TFAP2B—

卯木 智^{*1}, 前川 聡^{*1}, 前田 士郎^{*2}

^{*1}滋賀医科大学 内科学講座(内分泌代謝) ^{*2}理化学研究所遺伝子多型研究センター

はじめに

2型糖尿病は環境因子に加え、遺伝因子が関与し発症すると考えられており原因遺伝子の探索が試みられているが、いまだ同定されていない。糖尿病関連遺伝子の同定が困難であるのは、いわゆるcommon diseaseでは複数の遺伝因子が関連し、個々の遺伝因子単独の効果は弱いためと考えられる。さらに、解明されていない未同定の遺伝因子が関与している可能性を考え合わせると、従来の候補遺伝子解析などの手法では限界があると考えられる。ヒトゲノムプロジェクトによりヒトゲノム配列の全容が明らかとなり、膨大な量の遺伝情報を解析に使用することが可能となった。single nucleotide polymorphism (SNP) は、ヒトゲノム上に最も高頻度に存在するバリエーションであり、近年、疾患関連遺伝子探索マーカーとして注目されている。理化学研究所遺伝子多型研究センターを中心としてこのSNPをマーカーとした大規模なケース・コントロール相関解析が複数のcommon diseaseを対象に進行中であり、我々もSNPを利用して2型糖尿病に関するゲノムワイドなケース・コントロール相関解析を行っている。

糖尿病発症関連遺伝子としての転写因子TFAP2Bの同定

我々は2型糖尿病症例を用いてゲノムワイドに遺伝子領域のSNP座を解析したところ、1SNP座において2型糖尿病との強い関連を認め、さらに、この領域内に存在する遺伝子について詳細な解析を行ったところ、転写因子TFAP2Bをコードする遺伝子内の多型

と肥満傾向の糖尿病群 (BMI 25以上) と有意な相関を認めた。各ヒト組織での発現パターン解析では、従来の報告に加え、新たに脂肪組織において比較的強く発現していることが見出され、さらに、マウス3T3-L1脂肪細胞を用いた検討では、脂肪細胞への分化に伴い、遺伝子発現が増加することが明らかとなった(図1)¹⁾。また、2型糖尿病との関連を認めるSNP多型がイントロンに存在したため、対立遺伝子によるエンハンサー活性の違いを検討したところ、疾患感受性対立遺伝子ではより強いエンハンサー活性が認められ、さらに、遺伝子多型と脂肪組織におけるTFAP2Bの発現量を検討したところ、疾患感受性対立遺伝子を有する症例では、TFAP2Bの発現が増加している成績を得た²⁾。これらの成績から、疾患感受性対立遺伝子をもつ症例では、分化した脂肪細胞内で、転写因子

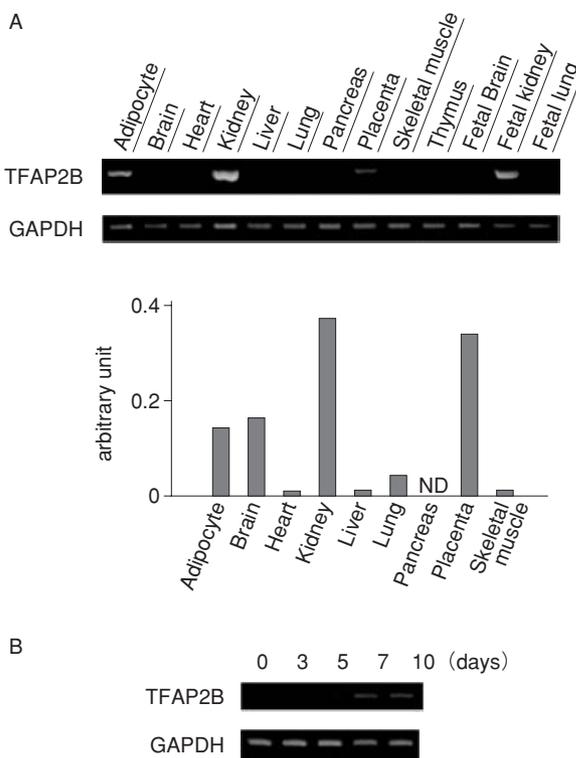


図1 転写因子TFAP2Bのヒト組織における発現(A)と脂肪細胞分化に伴う発現(B),

TFAP2B遺伝子の発現が増加することにより、脂肪細胞の機能異常をきたし、2型糖尿病の発症進展に関与するものと推察された。転写因子TFAP2B(マウスではAP-2 β)は、AP2転写因子フ

ァミリーの一つであり、C末端側がDNAへの結合と2量体形成に関与し、N末端側が転写活性に関与することが報告されている。さらに、225位のアルギニンがDNA結合に重要であるこ

と、N末端側のPYモチーフが活性に重要であることが報告されている。転写因子AP-2 β のノックアウトマウスは多発性嚢胞腎による腎不全にて生後1日で死亡することが報告されており、またヒトにおいては、Char症候群という動脈管閉存症、顔面や手足の奇形などを主症状とする先天性疾患が、loss of functionの遺伝子変異で発症することが知られている。このように、AP-2 β は、発生期、胚の発達に重要な役割を果たしている転写因子と考えられているが、脂肪組織における役割や糖代謝異常と関連等についての報告はない。

TFAP2Bは脂肪細胞を肥大化させる

ヒトTFAP2Bをコードするアデノウイルスベクターを作成し、3T3-L1脂肪細胞へ過剰発現させることにより、脂肪細胞におけるTFAP2Bの役割を検討した。TFAP2Bの過剰発現にてウイルス量依存的に脂肪細胞の肥大化を認めた(図2)。また、この脂肪細胞の肥大化はメEDIUM中のブドウ糖濃度に依存したことから、TFAP2Bの過剰発現によるブドウ糖取り込み能に対する影響を検討した。GLUT1、GLUT4などの糖輸送担体の細胞全体としての発現蛋白量には変化を認めなかったが、糖輸送担体GLUT4が、TFAP2Bの過剰発現にてインスリン刺激と同様に細胞膜へtranslocationすることを見出した³⁾。

TFAP2Bはアディポネクチン発現を転写レベルで負に調節する

TFAP2Bの過剰発現により肥大化した脂肪細胞では、アディポネクチン発現が低下していた。この現象は、脂肪細胞肥大化により引き起こされた二次的な現象とも考えられるが、TFAP2Bは転写因子であり、さらに、アディポ

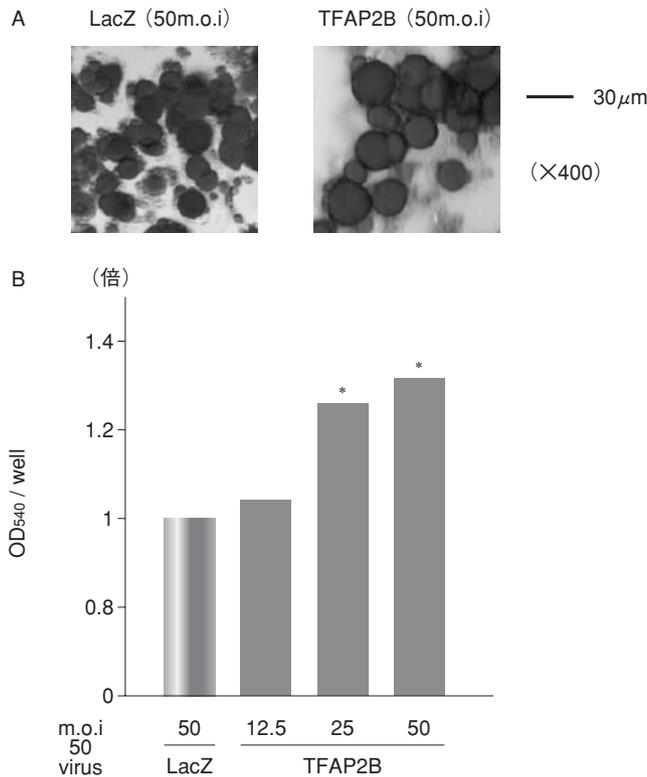


図2 転写因子TFAP2B過剰発現による脂肪細胞の肥大化(A)と脂肪蓄積(B), * $p > 0.01$

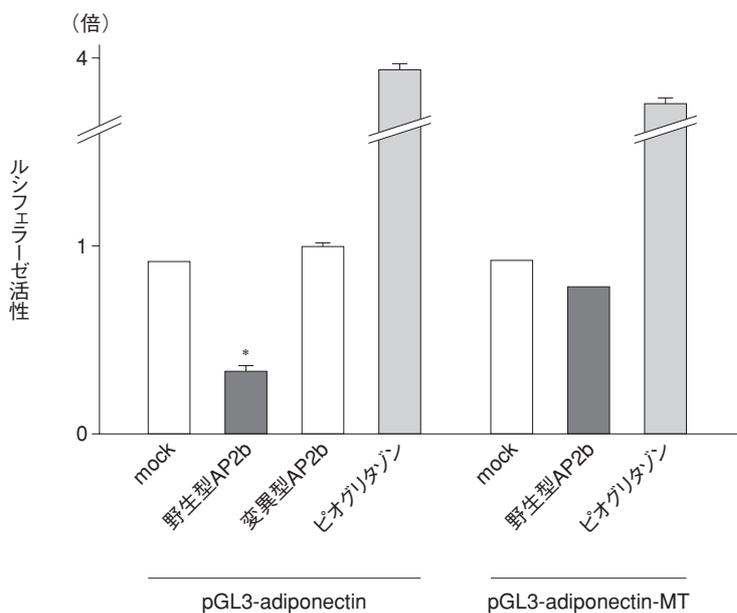


図3 転写因子TFAP2Bによるアディポネクチンプロモーター活性の調節, * $p > 0.05$

ネクチンプロモーター内に、TFAP2Bのコンセンサス配列が存在することから、本遺伝子が直接アディポネクチンの転写を調節している可能性もあると考え検討した。その結果、アディポネクチンプロモーター活性は、TFAP2B過剰発現により約60%抑制された(図3)⁴⁾。一方、DNA結合能を欠失させた変異型TFAP2Bは、活性に影響を与えなかった。さらに、TFAP2Bが結合できない変異型アディポネクチンプロモーターへは、TFAP2B過剰発現は活性に影響を与えなかった(図3)⁴⁾。このことから、TFAP2Bは直接アディポネクチンプロモーターに結合してその転写を負に調節していることが明らかとなった。

おわりに

最近の研究により、脂肪細胞は単なるエネルギーの貯蔵庫ではなく、さまざまな重要な生理活性因子、アディポネクチンなどのいわゆるアディポサイトカインを分泌し、生体に影響を与えていることが明らかになってきた^{5,6)}。

転写因子TFAP2Bはインスリン非依存性に糖取り込みを亢進させることにより、中性脂肪の蓄積を引き起こし、脂肪細胞を肥大化、アディポサイトカインの分泌異常を誘導させることが判

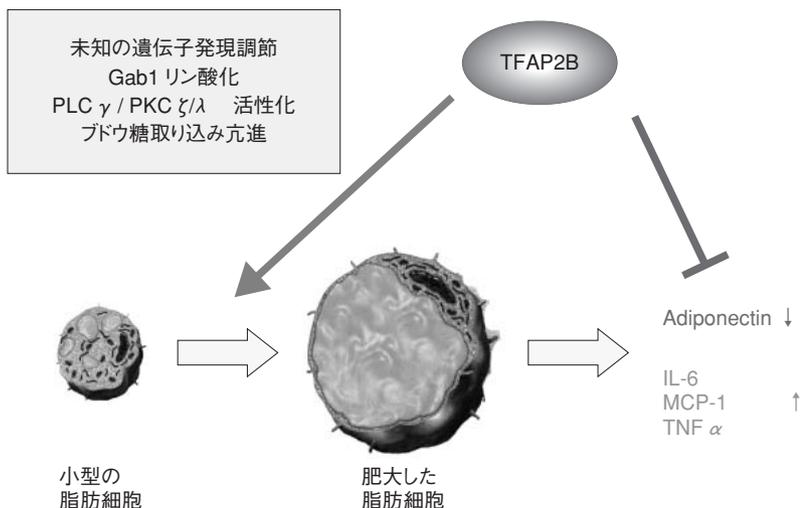


図4 脂肪細胞肥大化におけるTFAP2Bの役割

明した(図4)。このことより本遺伝子は、脂肪細胞の機能異常を引き起こすことによりメタボリックシンドロームおよび2型糖尿病を発生させる原因遺伝子である可能性が示唆される。

文献

- 1) Maeda S, Tsukada S, Kanazawa A, et al.: Genetic variations in the gene encoding TFAP2B are associated with type2 diabetes. J Hum Genet 2005, **50**: 283-292.
- 2) Tsukada S, Tanaka Y, Maegawa H, et al.: Intronic polymorphisms within TFAP2B regulate transcriptional activity and affect adipocytokine gene expression in differentiated adipocytes. Mol Endocrinol 2006, **147**: 1685-1695.
- 3) Tao Y, Maegawa H, Ugi S, et al.: The transcription factor AP-2 β causes cell enlargement and insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. Endocrinology 2006, **147**: 1685-1696.
- 4) Ikeda K, Maegawa H, Ugi S, et al.: Transcription factor activating enhancer-binding protein-2beta. A negative regulator of adiponectin gene expression. J Biol Chem 2006, **281**(42): 31245-31253.
- 5) Matsuzawa Y: Adipocytokines and metabolic syndrome. Semin Vasc Med 2005, **5**: 34-39.
- 6) Kadowaki T, Hara K, Yamauchi T, et al.: Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. Exp Biol Med (Maywood) 2003, **228**: 1111-1117.