

トピックス

UCPの新しい機能 UCP2はNOの産生を制御する

杏林大学医学部衛生学公衆衛生学

大野 秀樹, 人見 嘉哲, 渡部すみ子, 木崎 節子

はじめに

ヒトを含む多くの哺乳動物には, 通常の白色脂肪組織(white adipose tissue; WAT)に加えて, 褐色脂肪組織(brown adipose tissue; BAT)が存在している. 前者は, 最近, 中性脂肪を貯える単なるエネルギー貯蔵所ではなく, レプチン, 細胞外スーパーオキシドジスムターゼ¹⁾などさまざまな生理活性物質(アディポサイトカイン)を分泌して, 生体のホメオスタシスの維持により積極的にかかわっていることがわかってきた. 一方, BATは, 脱共役タンパク質(uncoupling protein; UCP)という独特の機能をもつタンパク質の存在によって, 近年, 大きな社会問題にもなっている肥満と関連して注目を集めてきた. つまり, UCPは, 電子伝達系によってミトコンドリア内から外に輸送されたプロトンとADPとがカップリングしてATPが産生される通常の反応とは異なり, このプロトン濃度勾配を短絡的に解消するチャンネル(アンカップラー)であり, 寒冷, 食事などで活性化されると, 酸化基質の化学エネルギーはATP合成に利用されずに熱へと変換される. そのため, 抗肥満因子として重要な位置を占める.

このUCP(UCP1)は, つい最近まで, BATのみに存在するといわれていた. しかし, 1997年, UCP1に相同なタン

パク質をコードするcDNAが2種類クローニングされ, ヒトでもWAT, 骨格筋をはじめ多くの組織・細胞に発現していることが明らかにされた. これらの新しい発熱分子は, 従来のBATに存在するものについて, UCP2, UCP3と呼ばれ, UCP1とともにUCPファミリーを形成している(目下, UCP5まで同定されている). しかしながら, UCP1に強力なポジティブ作用をもつ寒冷曝露や β_3 -レセプター作動薬に対して, UCP2, UCP3はそれぞれ異なった応答をするなど, 両者の調節機能にはまだ不明な点が多く残っている. たとえば, 骨格筋UCP2は, 絶食, 運動に対してほとんど反応を示さない. 他方, 骨格筋UCP3には, それぞれのストレスによって著明な発現の増大がみられる²⁾. このUCP3の増大は, すでに述べたエネルギーを熱として散逸させるUCPの本来の機能を考慮すると, まさしく矛盾した理解に苦しむ変化である. こうして, UCP2, UCP3には新たな機能が存在するのではないかと考えられるようになり, この数年間, たくさんの研究者によって追求されてきた.

1. UCP2は活性酸素を抑制してNO産生を制御している

今回, 筆者らは, マクロファージにもたくさん存在するUCP2が活性酸素の発生を抑えることによって, 一酸化

窒素(NO)の産生を制御していることをはじめて証明することに成功した(図1)³⁾. すなわち, lipopolysaccharide(LPS)刺激により誘導型NO合成酵素(nitric oxide synthase; NOS)のmRNAおよびタンパク質量が増大するのは対照的に, UCP2のmRNA, タンパク質量には著しい低下が認められた. その結果, NOの産生が著明に増加した. そこで, マウスUCP2をマクロファージ細胞株RAW264細胞にトランスフェクトし, UCP2を強発現するトランスフェクタント(RAWucp2細胞)を樹立した. LPS刺激により親株とベクターコントロールでみられた細胞内活性酸素の増加は, RAWucp2細胞では観察されなかった. 加えて, NOS mRNA, タンパク質の発現量, およびNOの産生能は, RAWucp2細胞で明らかに低下を示した. これらの結果から, マクロファージでは, UCP2は活性酸素の発生を抑制する働きがあり, LPS刺激によるUCP2の発現低下は活性酸素の増加をもたらす, NO産生に関する情報伝達系の活性化に関与していることが推測された.

2. LPSによるUCP2の発現抑制のメカニズム

次に, LPS刺激後にみられるUCP2発現低下のメカニズムをレポーターアッセイにより解析した³⁾. UCP2 promoter領域の配列をpGL3-basic vectorに挿入したconstructをRAW264細胞にトランスフェクトし, ルシフェラーゼ活性を測定したところ, LPS刺激によるレポーター遺伝子の発現抑制はみられなかった. UCP2遺伝子は, 8つのexonと7つのintronからなっており, 翻訳開始コドンは3番目のexonにある. そこで, UCP2の翻訳開始地

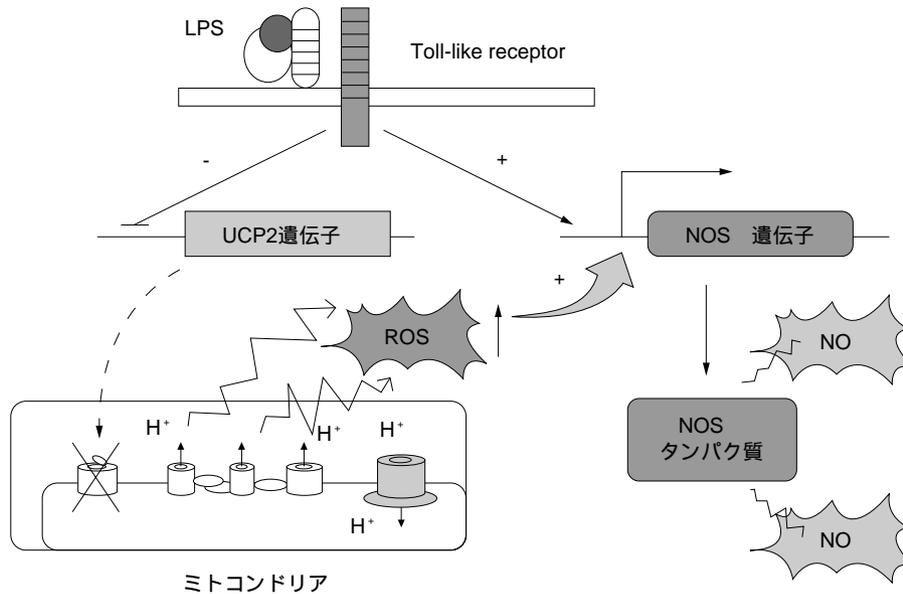


図1 LPS刺激によるUCP2発現抑制はNO産生を増強する
ROS : reactive oxygen species(活性酸素種).

点から上流領域(UCP2遺伝子5'側の2つのexonと2つのintronからなる非翻訳領域)を加えてUCP2の発現調節メカニズムを検討した結果、LPSによるUCP2の発現抑制は2番目のintronを欠損させることで消失することが明らかになった(2番目intronの3'側133bp領域に発現抑制メカニズムの原因が存在する)。

先に、WATは決して沈黙の組織ではないと述べたが、アミノ酸配列情報を持たないこのUCP2のintronも、同様に沈黙の遺伝子領域ではないことが示された。

おわりに

本研究で、UCP2がマクロファージの新たな免疫応答分子であることが示唆された。肥満(*ob/ob*)マウスでは、マクロファージのUCP2 mRNAの発現レベルが正常マウスと異なることが報告されている。そのため、肥満によるUCP2発現異常は活性酸素やNO産生調節に影響を与え、肥満の病態に関与している可能性がある。この肥満の病態の解明に加え、さらに、UCP2発現の調節に関する情報伝達機構を解明することにより、感染症や炎症をコントロールすることのできる薬の開発に結びつくことが期待される。

文献

- 1) Ookawara T, Kizaki T, Takayama E, et al.: Nuclear translocation of extracellular superoxide dismutase. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 296: 54-61.
- 2) Ohno H, Suzuki K, Hitomi Y, et al.: Physical exercise and uncoupling protein family(Review). *Adv Exerc Sports Physiol* 2001, 7: 1-15.
- 3) Kizaki T, Suzuki K, Hitomi Y, et al.: Uncoupling protein 2 plays an important role in nitric oxide production of lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99: 9392-9397.