

# 1. 脂肪細胞分化の転写制御

春日 雅人\*・阪上 浩\*\*・森 要之\*\*\*

脂肪細胞の分化を制御する転写因子として、PPAR $\gamma$ やC/EBPファミリーが報告されている。特にPPAR $\gamma$ は、脂肪細胞の分化に必須の転写因子であることが、欠損マウスの解析から明らかとされ、またC/EBP $\alpha$ は、細胞がインスリン感受性を獲得するのに必須の役割を持つ転写因子であると考えられている。これらPPAR $\gamma$ やC/EBP $\alpha$ を誘導する転写因子としてC/EBP $\beta$ 、C/EBP $\delta$ が同定されているが、C/EBP $\beta$ とC/EBP $\delta$ を欠損したマウスでは、脂肪細胞数の減少が認められるものの、分化した脂肪細胞ではPPAR $\gamma$ やC/EBP $\alpha$ を正常に発現していることから、PPAR $\gamma$ を誘導する未知の転写因子の存在が推定されている。そこでわれわれは、脂肪細胞の分化を誘導する新たな転写因子の同定を試みた。

まず培養前駆脂肪細胞株3T3-L1細胞の分化誘導前後において、発現が変化する遺伝子をDNAマイクロアレイ法にて調べたところ、約1,400個の遺伝子が増減することが確認された。われわれは、この増減する遺伝子の中で、転写因子Kruppel-like factor (KLF)の変化に着目した。KLFはC末に3つのC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>型のZnフィンガーモチーフをもつ転写因子であり、ショウジョウバエのホメオドメイン蛋白として単離されたことから、発生や分化を制御する転写因子であると推定され、ほ乳類では現在までに16種類(KLF1~KLF16)が単離されている。DNAマイクロアレイの結果、KLFファミリーのうちKLF15が、3T3-L1細胞の分化後に著明に誘導されることを見いだした。そこで、胎児線維芽細胞株NIH-3T3細胞や筋芽細胞株C2C12細胞にKLF15を導入したところ、転写因子PPAR $\gamma$ 2が誘導され、脂肪細胞へと分化した。さらに3T3-L1細胞に優位抑制型変異体を導入することでKLF15の機能を阻害することや、分化過程で誘導されるKLF15を干渉型RNA (siRNA) でノックダウンすると、PPAR $\gamma$ の誘導が認められず、脂肪細胞への分化が阻害されることが確認された。以上のことからKLF15は、脂肪細胞の分化過程においてPPAR $\gamma$ 2を誘導する転写因子であり、脂肪細胞の分化を制御する転写因子群の一つである可能性が示唆された。

以上のような個々の転写因子の解析だけでは、脂肪組織形成過程を制御する統一的な分子機構解明には不十分であるが、脂肪細胞の分化プログラムを正常に進行させる個々の転写因子の時間的、空間的制御の解析は、肥満、糖尿病さらには生活習慣病の治療や創薬を考えるうえで、まず取り組むべき課題であると考えられる。

## Transcription Regulation of Adipocyte Differentiation

MASATO KASUGA Division of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, Department of Clinical Molecular Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine



\*かすが まさと：神戸大学大学院医学系研究科糖尿病代謝・消化器・腎臓内科教授。昭和48年東京大学医学部卒業。平成2年神戸大学医学部第二内科教授。平成13年現職。主研究領域/内科学。内分泌代謝学。  
\*\*さかうえ ひろし：神戸大学大学院医学系研究科糖尿病代謝・消化器・腎臓内科。  
\*\*\*もり としゆき：神戸大学大学院医学系研究科糖尿病代謝・消化器・腎臓内科。

### Key words

脂肪細胞  
転写因子  
PPAR  
KLF 15

## はじめに

脂肪組織の過剰状態である肥満は、遺伝的素因に加え、過食、運動不足などの生活習慣により発症すると考えられている。肥満による生活習慣病の発症と深く関わっていることが明らかとされている病態にインスリン抵抗性があり、脂肪細胞より分泌されるアディポサイトカインが、インスリン抵抗性の発症に中心的役割を果たすことが示唆されている。そこでわれわれは、生活習慣病治療のターゲットとして脂肪細胞に着目し、脂肪細胞の発生・分化機構、脂肪細胞の肥大化機構およびアディポサイトカインの分泌調整機構の解明により、肥満によるインスリン抵抗性の発症機構の解明に取り組んでいる。本稿では、脂肪細胞分化の転写制御機構とともに、分化のマスターレギュレーターとしての役割をもつ転写因子 PPAR $\gamma$  を誘導する転写因子群の一つ、KLF 15 について概説する。

## 1. 脂肪細胞のライフサイクルと転写因子カスケードモデル

脂肪細胞のライフサイクルは、①中胚葉系多機能幹細胞が前駆脂肪細胞へ決定される過程、②前駆脂肪細胞の増殖と成熟脂肪細胞へと分化する過程、③機能を終えた脂肪細胞の死と生体から排除される過程に分けて考えることができる(図 1 A)が、①の中胚葉系幹細胞が前駆脂肪細胞へと決定されていく過程において、どのような分子(転写因子)が関与するかは今までのところ明らかでない。しかし、胎生胚細胞や骨髄に存在する間葉系幹細胞を脂肪細胞に分化誘導できることが報告されており、今後初期分化決定因子が明らかになることが期待されている。②前駆脂肪細胞は線維芽細胞と同様の細胞形態と増殖能を有するが、適当な分化誘導因子で刺激された細

胞は成熟脂肪細胞へと分化し、脂肪細胞特異的遺伝子の発現により脂肪細胞特有の形態および機能を獲得する。③終末分化を遂げた白色脂肪細胞は、生体のエネルギーや代謝状態に応じて、中性脂肪を細胞内に蓄積することにより肥大化し、機能を終えた白色脂肪細胞はアポトーシスにより生体より排除されると考えられる。

肥満は、脂肪細胞数の増加(hyperplasia)と脂肪細胞の肥大化(hypertrophy)の両者に起因するものであり、前駆脂肪細胞の増殖や分化、肥大化、あるいは脂肪細胞の死および生体からの排除といった脂肪細胞のライフサイクルと密接に関係していると考えられる。これまで脂肪細胞の分化機構において、マスターレギュレーターとしての役割を持つ転写因子の研究が 3T3-L1 などの培養前駆脂肪細胞株を用いて行われ、ロイシンジッパー型転写因子 C/EBP と受容体型転写因子 PPAR $\gamma$  が同定され、C/EBP ファミリーと PPAR $\gamma$  を中心とする転写因子カスケードが想定されている。すなわち、分化誘導直後の一過性細胞増殖の時期に発現する転写因子 C/EBP $\beta$ ,  $\delta$  が協調して活性化することで、転写因子 PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$  の発現を誘導し、PPAR $\gamma$  と転写因子 C/EBP $\alpha$  はそれぞれお互いの発現を維持する(図 1 B)。この両者のうち PPAR $\gamma$  は、脂肪細胞特有の遺伝子発現を誘導し、さらには脂肪細胞に脂肪蓄積能を獲得させる<sup>1)</sup>。C/EBP $\alpha$  はインスリン感受性の獲得<sup>2)</sup>や増殖と分化の切り替えの機能<sup>3)</sup>を持つといったモデルが提唱されている。実際、C/EBP $\alpha$  の欠損マウス<sup>4)</sup>や PPAR $\gamma$  の欠損マウス<sup>5-7)</sup>が作製され、生体の脂肪組織形成における重要性が明らかとされた。ところが、C/EBP $\beta$ , C/EBP $\delta$  の両欠損マウスでは、脂肪細胞数の減少が認められるものの、分化した脂肪細胞では PPAR $\gamma$  や C/EBP $\alpha$  を正常に発現していた<sup>8)</sup>。C/EBP $\beta$ , C/EBP $\delta$  両欠損マウスから得

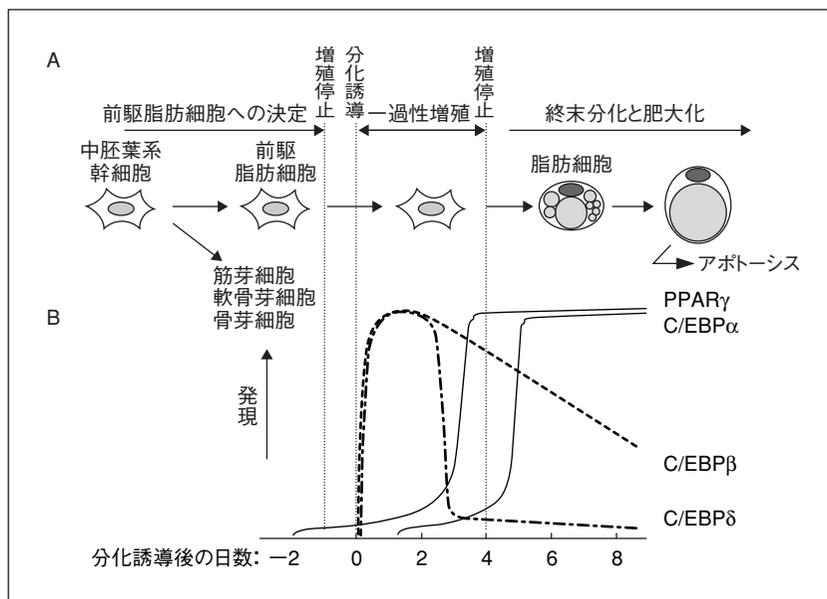


図1 脂肪細胞のライフサイクル (A) と転写因子カスケード (B)

A: 前駆脂肪細胞は筋や軟骨などの前駆細胞と同じ起源をもつ中胚葉系幹細胞より発生すると考えられている。培養前駆脂肪細胞を用いた検討では、適切な分化誘導刺激により、一過性の細胞増殖（クローン増殖）の後、脂肪滴蓄積と脂肪細胞特異的遺伝子の発現により終末分化する。さらに脂肪細胞は肥大化の後、アポトーシスにより生体から排除されると考えられている。

B: 3T3-L1 培養前駆脂肪細胞を用いた *in vitro* の検討において、C/EBPβ、C/EBPδが誘導され、これらがC/EBPαやPPARγを誘導する。PPARγは脂肪蓄積に関与、C/EBPαは脂肪細胞におけるインスリン感受性を決定する。それぞれ脂肪細胞においても発現が持続されることより、脂肪細胞の形態、機能維持に重要と考えられている。一方C/EBPβ、C/EBPδは脂肪細胞では発現が低下することから、分化過程早期でC/EBPαやPPARγを誘導することや、一過性の細胞増殖に働くことが主な機能であると考えられる。

られた胎児線維芽細胞は、C/EBPα、PPARγの発現が全く誘導されず、脂肪細胞への分化が完全に抑制されていたことから考えると、生体ではC/EBPβ、C/EBPδ以外の未知の転写因子を介してC/EBPα、PPARγの発現が誘導される経路が存在する可能性、あるいは生体では細胞とは全く異なる機序で脂肪細胞分化プログラムが進行している可能性が示唆される<sup>8)</sup>。

## 2. 脂肪細胞分化を誘導する新しい転写因子 KLF 15

脂肪細胞の分化や脂肪組織形成、脂肪細胞の機能にマスターレギュレーターとして役割を示す転写因子がPPARγであり、C/EBPファミリー以外でPPARγの発現を誘導する転写因子の同定を試みる目的で、3T3-L1細胞の分化誘導前後で変化する遺伝子をDNAマイクロアレイ (Gene Chip Mu 74, Affymetrix社) にて解析した。3T3-L1脂肪細胞において分化後に発現が増強する約1,500個の遺伝子

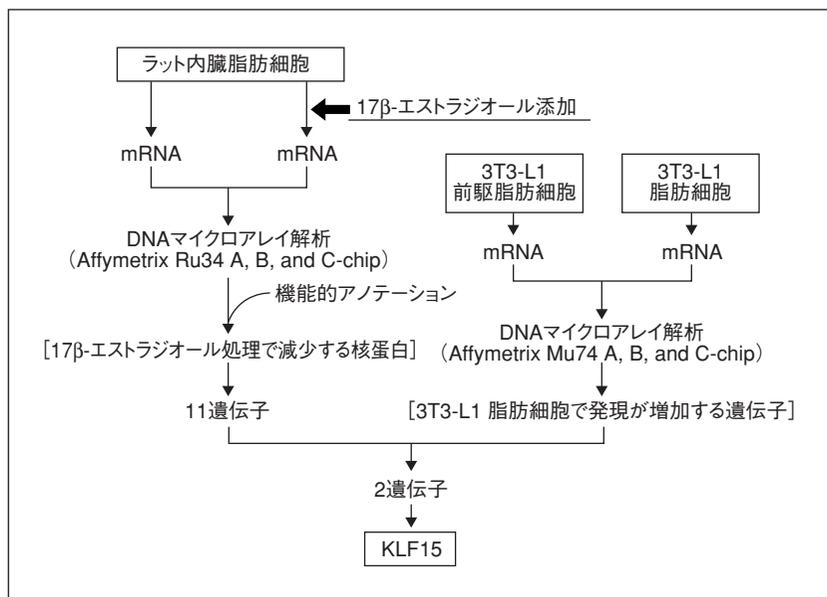


図2 脂肪細胞分化に関与する新規な転写因子の同定戦略

エストロゲンは脂肪細胞分化を抑制することから、ラット内臓脂肪細胞をエストロゲン（5 μM for 2 hours）で処理し、変動する遺伝子変化を Gene Chip を用いて検討した。発現変動が認められた遺伝子に関して、機能的アノテーション（核蛋白、膜蛋白、シグナル伝達因子などと予想される機能の注釈を付ける作業）を実施、エストロゲン処理で減少する核蛋白を同定したところ、11 遺伝子認められた。このうち 3T3-L1 細胞の分化後に発現が増加した遺伝子は 2 個あったが、その一つが KLF15 である。

の中で、転写因子 Krüppel-like factor (KLF) の変化に着目した。KLF は C 末端に 3 つの C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> 型の Zn フィンガーモチーフを有する転写因子であり、ショウジョウバエのホメオドメイン蛋白として単離されたことより、発生や分化を制御すると考えられている。アイソフォームは現在までに 16 種類が単離（KLF1～KLF16）されているが、DNA マイクロアレイの結果、KLF15 が分化誘導後に著明に誘導されることを見いだした。また、ラット内臓前駆脂肪細胞をエストロゲンで処理すると脂肪細胞への分化が著明に抑制されるが、KLF15 はラット単離内臓脂肪細胞をエストロゲンで処理した場合に発現が抑制される核蛋白の一つであった（図 2）。

まず胎児線維芽細胞株 NIH-3T3 細胞に KLF15 を導入したところ、分化刺激後に転写

因子 PPAR $\gamma$  が誘導され、脂肪細胞へと分化したが、C/EBP $\alpha$  は誘導されなかった。筋芽細胞株 C2C12 細胞に KLF15 を導入した場合においても、分化誘導後に脂肪滴の貯留が認められた。次に、3T3-L1 前駆脂肪細胞に KLF15 の優位抑制型変異体を導入することや干渉型 RNA (siRNA) でノックダウンすることで、KLF15 の機能またはその発現を阻害すると、分化誘導による PPAR $\gamma$  の誘導が認められず、脂肪細胞への分化が抑制された。さらに 3T3-L1 脂肪細胞において、PPAR $\gamma$ 2 のプロモーター活性を測定すると、KLF15 は、PPAR $\gamma$ 2 プロモーター転写活性を増強させ、C/EBP $\alpha$  と共発現すると C/EBP $\alpha$  により活性化される PPAR $\gamma$ 2 プロモーターの転写活性を相加的に増強した。また、PPAR $\gamma$  の欠損マウスより得られた不死化胎児線維芽細胞に KLF15

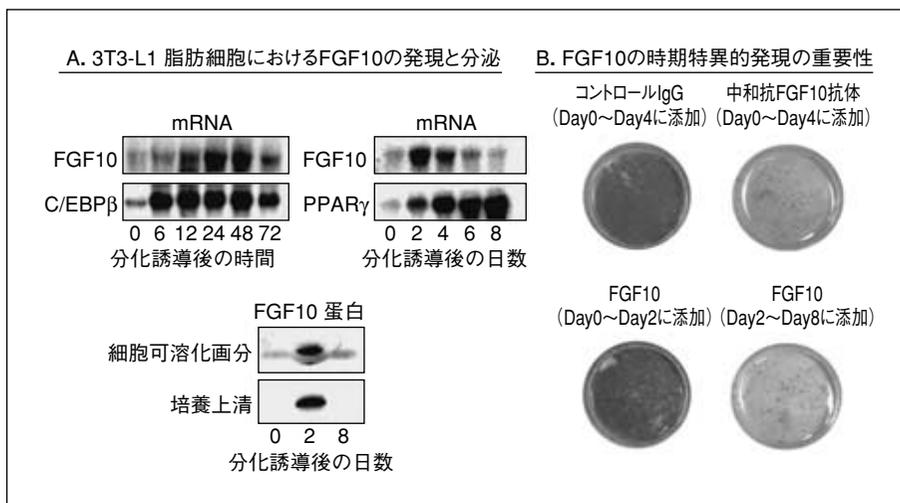


図3 3T3-L1 脂肪細胞における FGF10 の時期特異的発現の重要性

(A 上段左) 3T3-L1 細胞分化過程における FGF10 mRNA の一過性発現 (0~72 時間まで) と C/EBPβ mRNA 発現

(A 上段右) 3T3-L1 細胞分化過程における FGF10 mRNA の一過性発現 (0~8 日まで) と PPAR $\gamma$  mRNA 発現

(A 下段) 3T3-L1 細胞分化過程における FGF10 蛋白の一過性発現 (細胞可溶化画分) と分泌 (培養上清)

(B 上段) FGF10 中和抗体添加における脂肪蓄積の抑制 (Oil Red O 染色)

(B 下段) FGF10 持続投与 (分化誘導後 2 日目添加開始) による脂肪蓄積の抑制 (Oil Red O 染色)

3T3-L1 前駆脂肪細胞の分化過程の早期に一過性に自己分泌する FGF10 A の機能を中和抗体で抑制すると、脂肪細胞への分化が抑制される (B 上段) が、分化過程後期つまり終末分化期に FGF10 を持続的に加えても脂肪細胞の分化が抑制される (B 下段)。

を導入しても、脂肪滴の貯留は認められなかった。マウス胎児発生期における皮下脂肪組織での KLF15 の発現時期を *in situ* hybridization にて検討すると、脂肪滴の貯留や PPAR $\gamma$  の発現時期より、早朝に KLF15 が誘導されるのが確認されたが、これは 3T3-L1 細胞の分化過程において誘導される PPAR $\gamma$  と KLF15 の発現パターンとは異なっており、生体では細胞とは異なる転写因子カスケードが存在する可能性を示唆しているものと考えられた。

以上のことから KLF15 は、脂肪細胞の分化過程において PPAR $\gamma$  (特に PPAR $\gamma$ 2) を誘導する転写因子であり、脂肪細胞の分化を制御する転写因子群の一つである可能性が示唆さ

れた。

### 終わりに代えて：時期特異的な発現誘導機構の重要性

内分泌ホルモンなどの液性因子は、それぞれの特異的な受容体に結合し、そのシグナルを細胞内に伝えることにより、分化にかかわる転写因子群や脂肪細胞特有の機能分子の転写制御、あるいはリン酸化による活性化や核内移行などの転写後調節を介して、脂肪細胞の分化を制御すると考えられる。細胞内で活性化されるシグナル伝達因子は、単に持続的に活性化されればよいのではなく、分化時期特異的な活性化機構が必要である。たとえば 3T3-L1 前駆脂肪細胞の分化過程の早期に一

過性に自己分泌する FGF10<sup>9)</sup>の機能を中和抗体で抑制すると、脂肪細胞への分化が抑制されるが、分化過程後期つまり終末分化期に FGF10 を持続的に加えても脂肪細胞の分化が抑制される(図 3)。これは分化早期に自己分泌される FGF10 による活性化機構が、前駆脂肪細胞の脂肪細胞への分化には必要であるが、終末分化期には、むしろ抑制的に作用することを意味する。このような時期特異的な活性化機構の存在が、あたかも相反する観察事実を導く結果となる。シグナル伝達因子に解析のみならず、転写因子の解析にあたって、脂肪細胞の発生・分化過程において時期特異的な発現誘導や活性化機構が明らかにされるべきである。Sieweke らは血球細胞の分化機構において複数の蛋白複合体(転写因子複合体)が分化の段階的な経過により、その組み合わせをスイッチしながら成熟していく様相をカクテルパーティモデルとして提唱している<sup>10)</sup>。脂肪細胞も分化過程においても、多数の転写因子や転写共役因子が時期特異的に関与してカクテルパーティを形成していると考えられる。たとえば、前駆脂肪細胞に発現しているが脂肪細胞では発現が抑制される転写因子群は、確かに過剰発現により終末分化を抑制するものであるが、中胚葉系幹細胞から前駆脂肪細胞へ決定する段階では、前駆脂肪細胞の決定に働いている可能性も推定される。今後、中胚葉系幹細胞を前駆脂肪細胞に決定する転写因子を明らかにする必要があると考えられ、さらなる検討が待たれる。

これらの脂肪細胞分化や脂肪細胞独自の機能に関与する転写因子複合体の解析は、そのリン酸化や細胞内局在などを制御するシグナル分子の解析およびリガンドによる活性制御とともに重要な研究課題と考えられる。さらなる転写因子複合体の研究発展により、脂肪細胞の肥大がもたらす肥満、肥満の関与するさまざまな疾患の病態の解明や創薬、治療の

開発に結びつくことが期待される。

#### 謝辞

KLF15 同定に関しては住友製薬ゲノム科学研究所の松木泰博士、平松隆司博士に、マウス胎児の *in situ* hybridization に関しては京都大学大学院薬学研究科遺伝子薬学分野の小西守周博士、伊藤信行博士に、PPAR $\gamma$  欠損マウスの胎児線維芽細胞に関しては東京大学大学院医学研究科代謝・栄養病態学分野の山内敏正博士、門脇孝博士にご協力いただきました。この場を借りまして深謝いたします。

#### 〔文献〕

- 1) Rosen ED, Hsu CH, Wang X, *et al* : C/EBP alpha induces adipogenesis through PPAR gamma : a unified pathway. *Genes & Dev* 2002 ; 16 : 22—26.
- 2) Wu Z, Rosen ED, Brun R, *et al* : Cross-regulation of C/EBP alpha and PPAR gamma controls the transcriptional pathway of adipogenesis and insulin sensitivity. *Mol Cell* 1999 ; 3 : 151—158.
- 3) Porse BT, Pederson TA, Xu X, *et al* : E2F repression by C/EBP alpha is required for adipogenesis and granulopoiesis in vivo. *Cell* 2001 ; 107 : 247—258.
- 4) Linhart HG, Ishimura-Oka K, DeMayo F, *et al* : C/EBP alpha is required for differentiation of white, but not brown, adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 12532—12537.
- 5) Barak Y, Nelson MC, Ong ES, *et al* : PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell* 1999 ; 4 : 585—595.
- 6) Kubota N, Terauchi Y, Miki H, *et al* : PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell* 1999 ; 4 : 597—609.
- 7) Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, *et al* : PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell* 1999 ; 4 : 611—617.
- 8) Tanaka T, Yoshida N, Kishimoto T, *et al* : Defective adipocyte differentiation in mice lacking the C/EBP beta and/or C/EBP delta gene. *EMBO J* 1997 ; 16 : 7432—7443.
- 9) Sakaue H, Konishi M, Ogawa W, *et al* : Requirement of fibroblast growth factor 10 in development of white adipose tissue. *Genes & Dev* 2002 ; 16 : 908—912.
- 10) Sieweke MH, Graf T : A transcription factor party during blood cell differentiation. *Curr Opin Genet Dev* 1998 ; 8 : 545—551.

## 質 疑 応 答

**座長(永井)** ありがとうございます。それではご討論をお願いいたします。

**山内敏正(東京大)** PPAR $\gamma$ の発現誘導にC/EPB $\beta$ やC/EPB $\delta$ が重要ということは、少なくとも*in vitro*の系で示されていたと思います。*in vitro*と*in vivo*の問題はあるとは思いますが、KLF15とC/EPB $\beta$ や $\delta$ との相互関係といえますか、独立したパスウェイなのかもしくは直列なのかという問題に関してはいかがでしょうか。

**春日** それもどの系で行ったかが問題かと思いますが、少なくともNIH-3T3の系で行うと、C/EPB $\beta$ あるいはC/EPB $\delta$ を発現するとKLF 15が出てきます。そういう意味では、その下流にあると考えられます。

**船橋 徹(大阪大)** こういう転写因子はカスケードをつくっていて、どれがどのようにというのがさまざまあると思います。たとえばPPAR $\gamma$ は、脂肪酸とその代謝物であるプロスタグランジンをリガンドとして分化を促します。KLFが後ろにあるPPAR $\gamma$ を動かす機構はわかっているのでしょうか。

**春日** それは非常に興味があります。このあとKLF5のお話があると思いますが、一部のKLFは動かすものがよくわかっているようです。私ももいくつか試みましたが、少なくとも現在までにトライしたもので、動かすものはまだ見つかりません。

**中尾一和(京都大)** 永井先生のところの仕事も含めて、KLF15が脂肪組織以外のどこで

どれくらい発現しているかに関する情報はいかがですか。いま脂肪組織の話はわかっていますが、今後、全身的な疾患の戦略に持っていくとしますと、全身でどうなっているかという問題が一番重要になってくると思います。

**春日** 先ほどのノーザンプロット法でおわかりいただけたと思いますが、もともと見つかったのが腎臓で、腎臓と肝臓に高度に発現しています。われわれは肝臓のKLF15がインスリンのシグナルに関係しないかを調べています。あまり強くはありませんが、たとえばPEPCKなどの発現に多少関係しているという成績を得ています。

**中尾** 腎臓はいかがですか。

**春日** 腎臓は行っていないので、その成績は知りません。

**中尾** 肥満対策といえますか、抗肥満薬を考えると、ここを抑える方向で治療戦略を考えられるわけですか。

**春日** KLF15をいろいろな意味でモジュレートしても、肥満ややせはモジュレーションできても、同時にいろいろなところにも影響が出るのではないかということでしたら、おっしゃるとおりだろうと思います。ですから、KLF15がすぐ肥満やインスリン抵抗性につながるかと言われると、それはわかりません。もしもつなげようとするのであれば、組織特異性をどう出すかということを考えないと無理だと単純には考えます。

**中尾** そのストーリーの中でもっと組織特異的なものを持ったシステムが絡んでいれば、もちろんそちらに行けばよいわけで、先生がどう考えておられるかをお聞きしたわけです。腎臓ではよい方向に働くのですか、悪い方向に働くのですか。

**春日** あまり詳しく知りませんが、抑制だったと思います。

**座長** KLF 15は佐々木成先生(東京医科歯科大)たちが、アクアポリンの転写因子としてcDNAクローニングされたものです。ア



ながいりょうぞう：東京大学大学院医学系研究科内科学教授(循環器内科)。昭和49年東京大学医学部卒業。平成3年東京大学医学部第3内科講師。平成5年同助教授。平成7年群馬大学医学部第2内科教授。平成11年現職。主研究領域/循環器内科、心血管生物学。

ディポサイトにもアクアポリンがあるという話を今朝うかがいましたが、アポクリン遺伝子に作用しているということはないでしょうか。

**春日** それはまだ行っていません。

**松澤佑次**(住友病院) 中尾先生のご質問にも関係しますが、adipogenesisの研究は非常に重要ですが、中尾先生の対策という意味でいうとadipogenesisを促進する。治療戦略としてはそれを止めて肥満を起こさないようにするというよりも、むしろこれがPPAR $\gamma$ の上流にあるとすれば、アディポサイトカインをたくさん出すように脂肪細胞をつくる。みなさんどのような観点で行っているのかとも思っていますが、adipogenesisをどんどん促進させるのは、究極にはインスリン抵抗性を改善させることを考えていらっしゃるのか、そここのところをおうかがいしたいと思います。

**春日** すぐに治療に結びつかなくても、多くの研究者の最終的な目標は、いくら肥満になっていてもインスリン抵抗性が出ないように、いかに脂肪細胞の数と性質をモジュレーションできるようになるかということだと思います。そのためには、少なくとも大まかな脂肪細胞の分化、肥大化の機構などさまざまなことがわかってこない、総合的な対策は取れないのではないかと。ですから、これがすぐ結びつかないとは思いますが、それに対するワンステップと考えています。

**松澤** アメリカでadipogenesisを研究している人は、太った人が多いので肥満対策を視野に入れていた人が多いです。そうした米国の極めてシンプルマインドよりも、よい機能を持った脂肪細胞を何とかキープするという観点のほうが、adipogenesisの研究としては非常に値打ちがあると思っています。

アクアポリンも本来は生体防御の点で非常に重要なものだったと思います。あれがなかったら、おそらく死に絶えていたのではないかと。内臓脂肪などにある脂肪細胞のアクア

ポリンは、いま欠損症の人も見つかっていいます。いまではどんどん食べられるからよいのですが、昔だったら脂肪細胞のアクアポリンが欠損していれば、空腹のときにグリセロールが全然出なくて血糖が維持できずに死んでいたのではないかと。ですから、過栄養のときにうまくバランスを取るようなことを考えたほうがよいと思っています。

**座長** 私たちもいま脂肪細胞の形質変換をみていますが、同じストレスあるいは過剰なストレスがかかっても、それをうまく制御するメカニズムがこういう研究から出てくるのではないかと思います。それでうまく制御してやれば、食べ過ぎても悪質な脂肪細胞にならないという戦略ではないかと思います。

**下村伊一郎**(大阪大) 最近の研究で、高脂肪、高シヨ糖食を負荷した遺伝性の肥満糖尿病モデルの肝臓でPPAR $\gamma$ が増強していて、それが脂肪肝の病態にかかわっているのではないかとこの研究が出てきています。先生のKLF15は肝臓でも発現していて、たとえば食事性に肝臓で誘導されるのか、あるいは肥満、糖尿病の肝臓でどうなのか、あるいはそうした病態モデルで肝臓だけではなく脂肪組織でも調節があるのかどうか、いかがでしょうか。

**春日** 現在検討していて、さまざまな病態でかなり発現が変わってきているという成績を得ていますが、それ以上のことはまだ行っていません。

**座長** 最後に、KLF15のノックアウトマウスはまだ確立されていないのですか。

**春日** あれは心臓専門の方が行っていて、われわれのほうには情報が来ていなかったのですが、今日真鍋先生にお聞きしたらもうできているそうです。彼らはできていることは論文で言っていました、データは全然言っていなかったのです。エンブリオニックリーサルではないようですが、フェノタイプはあまり公表していません。

**座長** どうもありがとうございました。