

## 4. 脂肪細胞によるインスリン抵抗性の分子機構

門脇 孝\*

肥満・脂肪細胞肥大とインスリン抵抗性発現のメカニズムの解明は、肥満に伴う生活習慣病のメカニズムの解明と根本的治療法の確立のうえで重要である。核内受容体型転写因子 PPAR $\gamma$  ヘテロ欠損マウスの成績から、PPAR $\gamma$  が高脂肪食による脂肪細胞肥大とインスリン抵抗性を媒介することが明らかとなった。また、インスリン感受性良好な PPAR $\gamma$  ヘテロ欠損マウスや CBP ヘテロ欠損マウスの小型脂肪細胞と野生型マウスの肥大脂肪細胞の網羅的発現解析から、小型脂肪細胞ではアディポネクチンの発現が亢進していることを見いだした。

さらに、小型脂肪細胞も生成されない脂肪萎縮性糖尿病マウスと肥大脂肪細胞を特徴とする肥満 2 型糖尿病マウスでは、ともにアディポネクチンの欠乏・低下が認められること、アディポネクチンの補充によって両マウスのインスリン抵抗性・糖尿病はともに改善することを認め、アディポネクチンが、インスリン感受性を促進性に調節している抗糖尿病性アディポサイトカインであることを明らかにした。

また、アディポネクチンは AMP キナーゼ経路と PPAR $\alpha$  経路とを活性化することによりインスリン感受性を亢進させることを見いだした。さらに、アディポネクチンの受容体 (Adipo R 1 と Adipo R 2) を同定し、シグナル伝達機構の一端を明らかにした。

このように、高脂肪食による脂肪細胞肥大に伴って低アディポネクチン血症の惹起されることが、インスリン抵抗性・糖尿病など生活習慣病の重要な分子メカニズムを担っている。今後、PPAR $\gamma$ /CBP 経路の阻害やアディポネクチン経路の活性化がインスリン抵抗性・生活習慣病の治療戦略となる。

### Molecular Mechanism of Insulin Resistance by Adipocytes

TAKASHI KADOWAKI Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo



\*かどわき・たかし：東京大学大学院医学系研究科代謝内栄養病態学教授（糖尿病・代謝内科）。昭和53年東京大学医学部卒業。昭和61年米国国立保健研究所糖尿病部門客員研究員。平成8年東京大学医学部第三内科講師。平成13年東京大学大学院医学系研究糖尿病・代謝内科助教授。平成15年現職。主研究領域 / 糖尿病学・インスリン抵抗性・肥満。

#### Key words

脂肪細胞肥大  
PPAR $\gamma$   
アディポネクチン  
アディポサイトカイン

## はじめに

現在わが国では糖尿病が激増しているが、その根本的要因は高脂肪食や運動不足による肥満の増加とそれに伴うインスリン抵抗性の増大である。肥満は、脂肪組織量が増加した状態と定義される。脂肪細胞分化は、思春期以降生理的にはそのスピードが著しく低下する。したがって、生活習慣病の原因となる肥満は、もっぱら脂肪細胞肥大によって生じると考えられる。

## 1. 肥大した脂肪細胞とインスリン抵抗性

肥満者では脂肪細胞の肥大を認めるが、肥大した脂肪細胞からは  $\text{TNF}\alpha$ 、レジスチンなどのサイトカインや遊離脂肪酸 (FFA) が多量に産生される (図 1)<sup>1,2)</sup>。このうち  $\text{TNF}\alpha$ 、レジスチン、FFA は、骨格筋や肝臓でインスリンの情報伝達を障害し、インスリン抵抗性を惹起する<sup>1,2)</sup>。そのメカニズムとして、たとえ

ば FFA の過剰によってインスリン標的器官である骨格筋、肝臓に中性脂肪合成の基質である FA-CoA が増加し、骨格筋では IRS-1 の機能障害を、肝臓では IRS-2 の機能障害を引き起こして、インスリン抵抗性を惹起させることが明らかとなった。

## 2. 小型脂肪細胞とインスリン感受性

興味深いことに、インスリン抵抗性改善薬のチアゾリジン誘導体は、PPAR $\gamma$  を介して、肥大脂肪細胞のアポトーシスと前駆脂肪細胞から小型脂肪細胞への分化による生成により、肥大脂肪細胞を小型脂肪細胞に置き換えインスリン抵抗性を改善する (図 2, 3)<sup>1-3)</sup>。

これは、小型脂肪細胞仮説と呼ばれる (図 2)<sup>1-3)</sup>。同時に興味深いことには、脂肪細胞分化が阻害され小型脂肪細胞ができない脂肪萎縮の状態でも、インスリン抵抗性が惹起される (図 2)。

われわれは、脂肪萎縮の状態と脂肪細胞が肥大した状態がともにインスリン抵抗性を惹

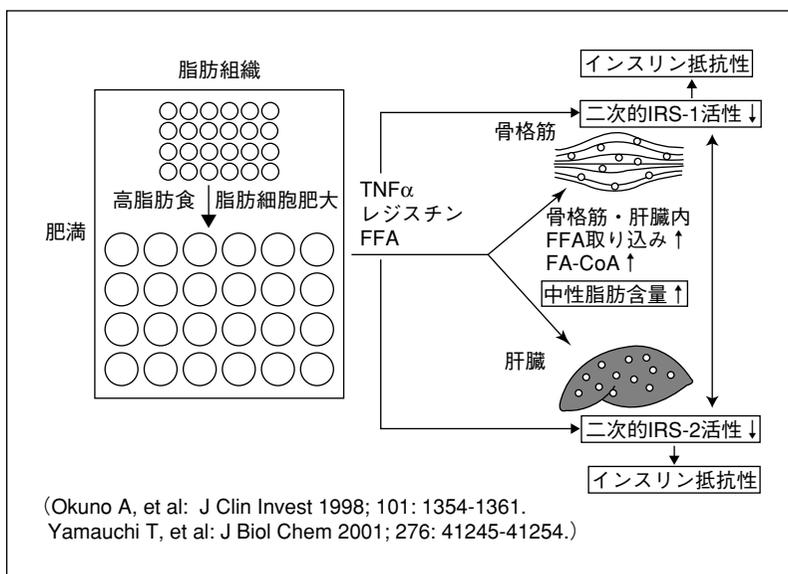


図 1 肥満 (脂肪細胞肥大) に伴うインスリン抵抗性のメカニズム

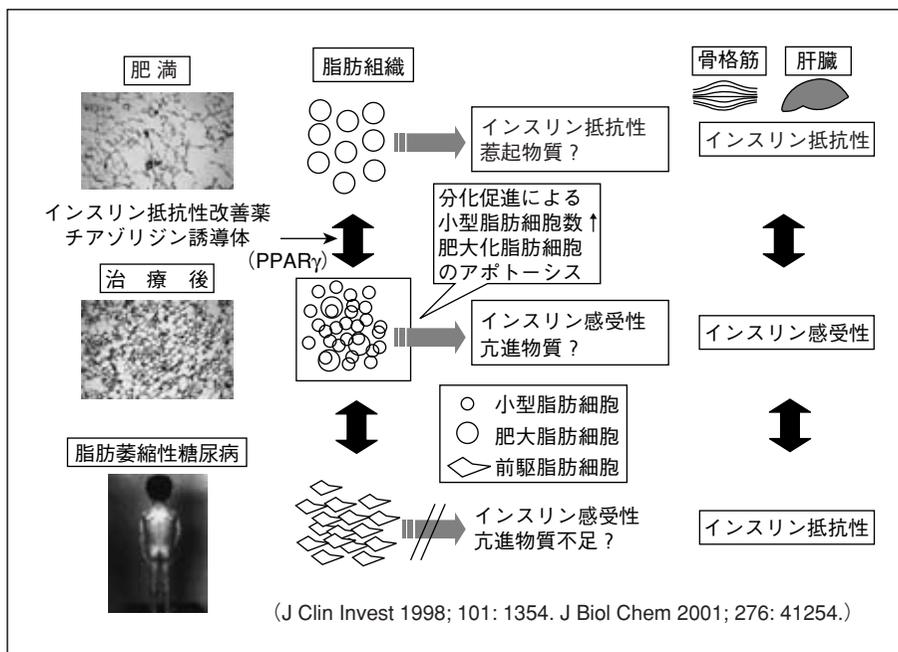


図2 小型脂肪細胞仮説の提唱 (1998)

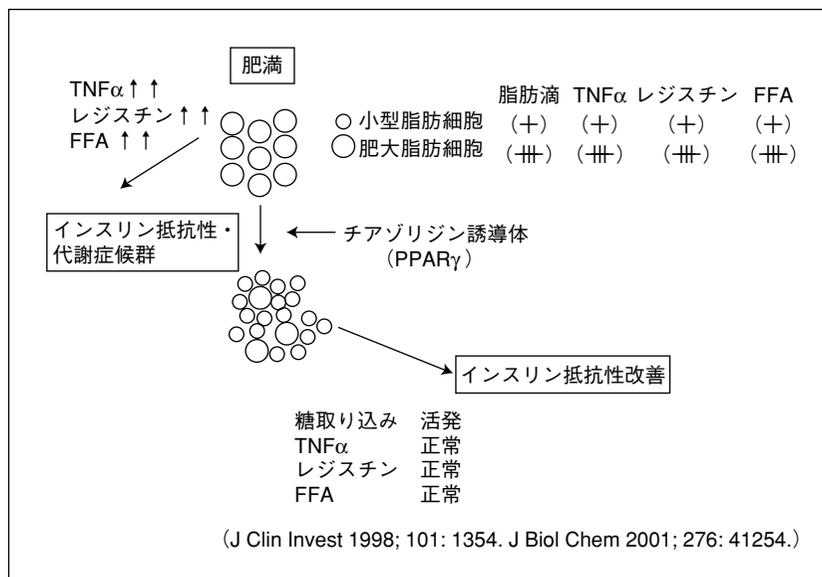


図3 チアゾリジン誘導体によるインスリン抵抗性・代謝症候群改善のメカニズム

起するメカニズムとして、脂肪細胞から分泌されるインスリン感受性ホルモンの発現が肥大した脂肪細胞では減少しているという仮説

を立てた。最近レプチンにインスリン抵抗性改善作用があることが報告されたが、生理的な濃度のレプチンの補充では脂肪萎縮性糖尿

病のインスリン抵抗性が部分的にしか改善しなかったことより、レプチン以外の脂肪組織由来インスリン感受性ホルモンの存在の可能性が想定された。

そこで、高脂肪食下の野生型マウスの白色脂肪組織と、高脂肪食下でも脂肪細胞肥大化が抑制されインスリン感受性が良好な PPAR $\gamma$ ヘテロ欠損マウス<sup>4)</sup>の白色脂肪組織における遺伝子の発現パターンの違いを、DNAチップを用いて比較検討し、脂肪組織由来のインスリン感受性ホルモンを系統的・網羅的に探索した(図4)<sup>4,5)</sup>。PPAR $\gamma$ ヘテロ欠損マウスの小型脂肪細胞では、野生型と比較して、インスリン抵抗性惹起分子である TNF $\alpha$ 、レジスチンの発現低下を認めた。さらに、レプチンの発現亢進に加えて、脂肪細胞特異的に発現する分泌タンパク質の一つであるアディポネクチン(Acrp 30/AdipoQ/GBP 28)が多く発現しているのが認められた。これらの結果から、アディポネクチンはレプチンとともに、脂肪組織由来のインスリン感受性因子の有効な候補と考えられた。

### 3. インスリン感受性ホルモンアディポネクチンの働き

そこで、アディポネクチンの機能を直接解析するために、レプチン欠乏とともにアディポネクチン欠乏を有する脂肪萎縮マウスを作成した<sup>5,6)</sup>。

このマウスはインスリン抵抗性、高 FFA 血症、高中性脂肪血症を呈した。この脂肪萎縮マウスに対して、遺伝子組換えで作成した全長のアディポネクチン(Ad)、あるいはプロセスされた短いフォームの globular アディポネクチン(gAd)を生理的な濃度で補充したところ、インスリン抵抗性、高 FFA 血症、高中性脂肪血症の改善が認められた<sup>6)</sup>。脂肪萎縮性糖尿病のインスリン抵抗性は、生理的な濃度のレプチン投与によっても部分的に改善したが、興味深いことに生理的な濃度のアディポネクチンとレプチンの同時投与によって、ほぼ完全に改善した<sup>6)</sup>。

これらの成績から、1. アディポネクチンが

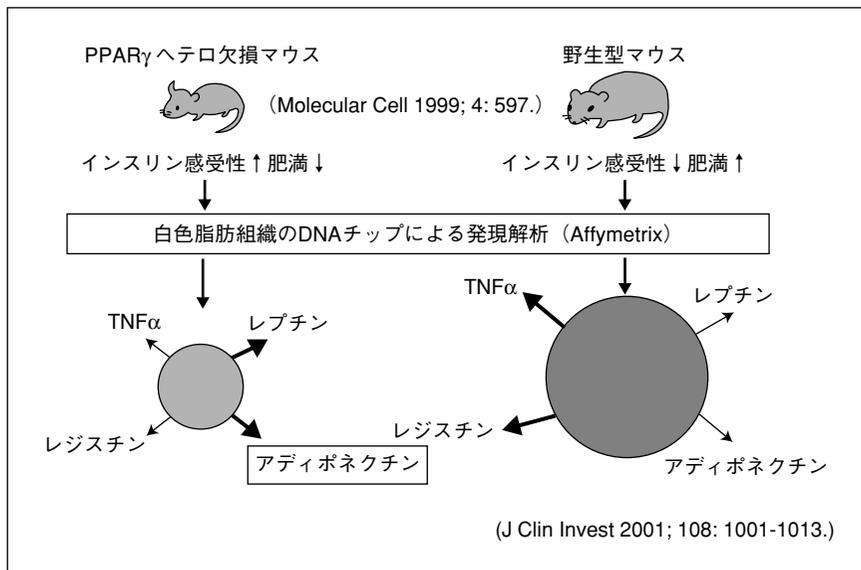


図4 脂肪組織由来インスリン感受性ホルモンを系統的・網羅的に探索する戦略

脂肪細胞由来のインスリン感受性ホルモンであること、2. レプチンとアディポネクチンによって脂肪組織由来のインスリン感受性ホルモンの主要部分を説明できることが、初めて明らかとなった<sup>6)</sup>。さらに、近年わが国で増大している、肥満2型糖尿病モデルのKKAyマウスでは高脂肪食による脂肪細胞肥大・肥満に伴って、アディポネクチンの発現・分泌が著明に減少し、インスリン抵抗性が惹起こされた<sup>6)</sup>。そこへアディポネクチンを補完すると、インスリン抵抗性が部分的に改善した。したがって、肥満に伴ってアディポネクチンが低下することが、肥満に伴うインスリン抵抗性の原因として重要であることが示された。

われわれは、次にアディポネクチンのインスリン抵抗性改善のメカニズムを明らかにする目的で、脂肪萎縮マウスの骨格筋に対するアディポネクチンの効果を検討した。脂肪組織の消失は、インスリン抵抗性の原因となる組織内中性脂肪含量を増加させた。アディポネクチンの補充により、脂肪酸の燃焼の増加と組織内中性脂肪含量の低下が認められ、こ

れらがインスリン感受性改善のメカニズムと考えられた(図5)<sup>6,7)</sup>。

さらに詳細なメカニズムを検討すると、アディポネクチンは *in vitro* でも骨格筋に作用し、PPAR $\alpha$  リガンドを上昇させることが明らかとなった<sup>8)</sup>。PPAR $\alpha$  活性の増加によってアシル CoA オキシダーゼ (ACO) など $\beta$ 酸化を媒介する酵素活性が上昇するとともに、脱共役蛋白 (UCP) 2 などによるエネルギー消費が増加して中性脂肪含量が低下し、インスリン抵抗性が改善すると考えられる。また、アディポネクチンは急性には AMP キナーゼを活性化し、リン酸化を介するメカニズムで脂肪酸の $\beta$ 酸化を促進し、中性脂肪含量を低下させることも明らかとなった(図5)<sup>9)</sup>。

#### 4. 低アディポネクチン血症とインスリン抵抗性・糖尿病・生活習慣病

われわれは、ヒトのインスリン抵抗性や2型糖尿病の成因に低アディポネクチン血症が重要であると考え(図5)。そもそも、アディポネクチン自身の遺伝子多型などの遺伝因子

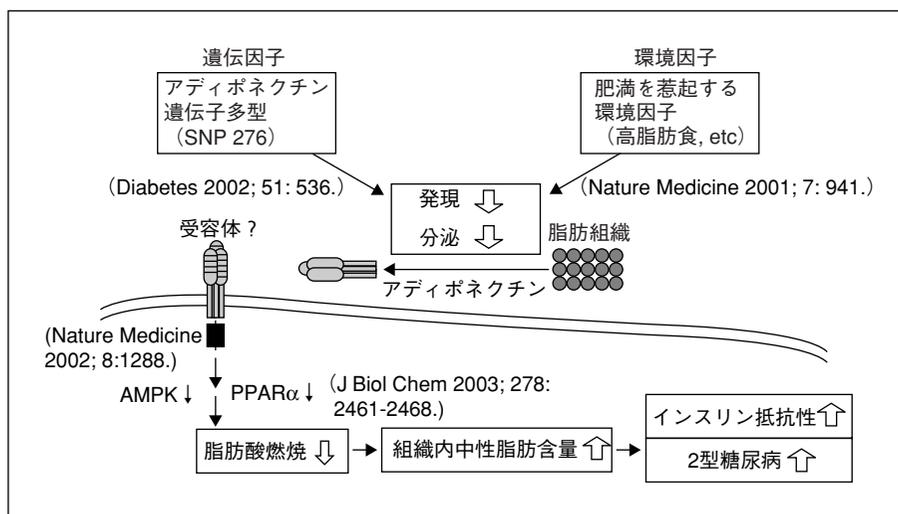


図5 インスリン抵抗性と2型糖尿病発症におけるアディポネクチンの役割(われわれの仮説)

によって低アディポネクチン血症が惹起され、日本人はアディポネクチンを分泌しにくい体質を50%が有し、それらの者はインスリン抵抗性の高いことが明らかとなった(図5)<sup>7)</sup>。また、高脂肪食や肥満などの環境因子によってもアディポネクチンの血中レベルは低下し、インスリン抵抗性が惹起される(図4,5)。

以上まとめると(図6)、小型脂肪細胞はインスリン感受性ホルモンを分泌してインスリン感受性を個体に付与している。その証拠に、脂肪細胞ができない状態では、インスリン感受性ホルモンの欠乏により、インスリン抵抗性が起きる。逆に、脂肪細胞が肥大するとアディポネクチンは分泌が低下し、レプチンは抵抗性が惹起され、これらインスリン感受性ホルモンの作用は低下をする。

一方、肥大した脂肪細胞からはインスリン抵抗性惹起分子の過剰分泌が起きる。その結果、肥大した脂肪細胞はインスリン抵抗性を惹起する。これに対する従来の治療法としては、チアゾリジン誘導体(PPAR $\gamma$ アゴニスト)で、脂肪細胞の分化、小型化を促進し、再び

インスリン感受性ホルモンとインスリン抵抗性惹起分子のバランスを逆転する治療法が考えられる。しかし、この治療法では肥満を抑制することはできないので、新しい治療法としては、PPAR $\gamma$ の内因性の活性を抑制することによって、肥大脂肪細胞化を抑制する治療法が抗肥満・抗糖尿病薬として有用である可能性がある<sup>5)</sup>。

## 5. アディポネクチン受容体の同定とその機能解析

これらの結果より、肥満=脂肪細胞肥大に伴う低アディポネクチン血症に対し、アディポネクチンそれ自体やアディポネクチン受容体に対する作動薬を投与することは、肥満に伴うインスリン抵抗性や糖尿病、さらには心血管病を抑制する新しい治療法として期待され<sup>6,10)</sup>、糖尿病・大血管症の根本的な治療法となることが示唆された(図7)。しかしながらこれまで、アディポネクチン受容体同定の報告はなかったもので、試みた<sup>10)</sup>。

FACS (fluorescence-activated cell sorter) を

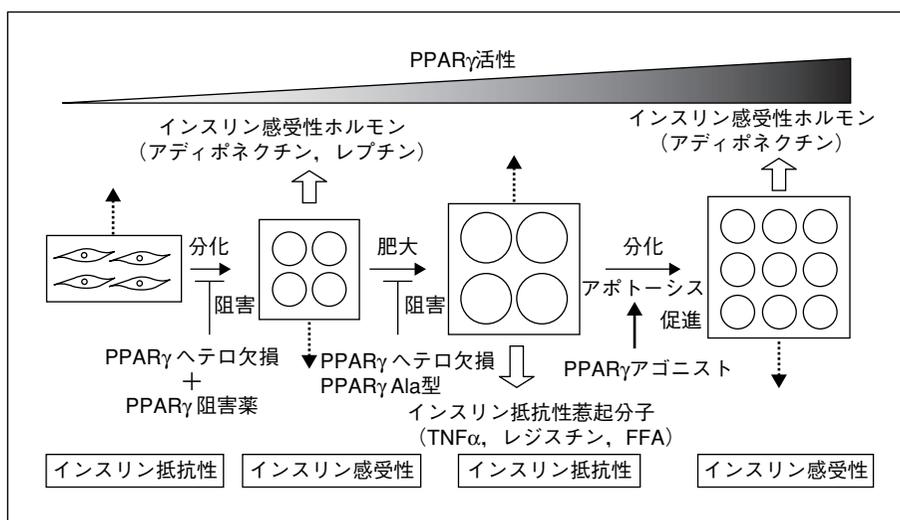


図6 脂肪細胞の PPAR $\gamma$  活性とインスリン抵抗性・生活習慣病のメカニズム

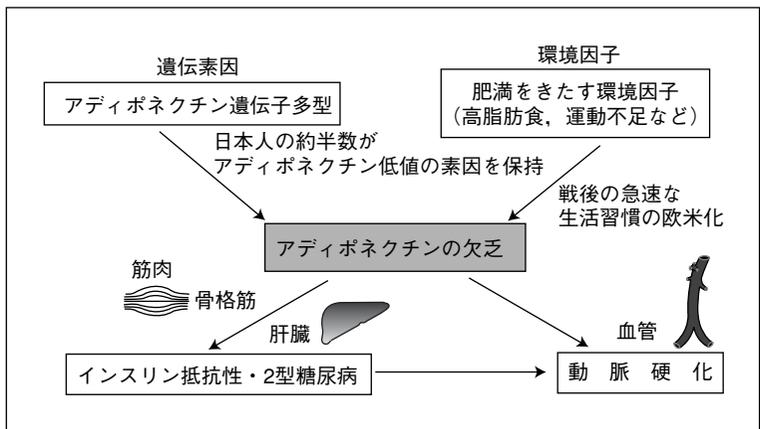


図7 アディポネクチンの遺伝的・後天的欠乏は日本人における生活習慣病の主要な原因である

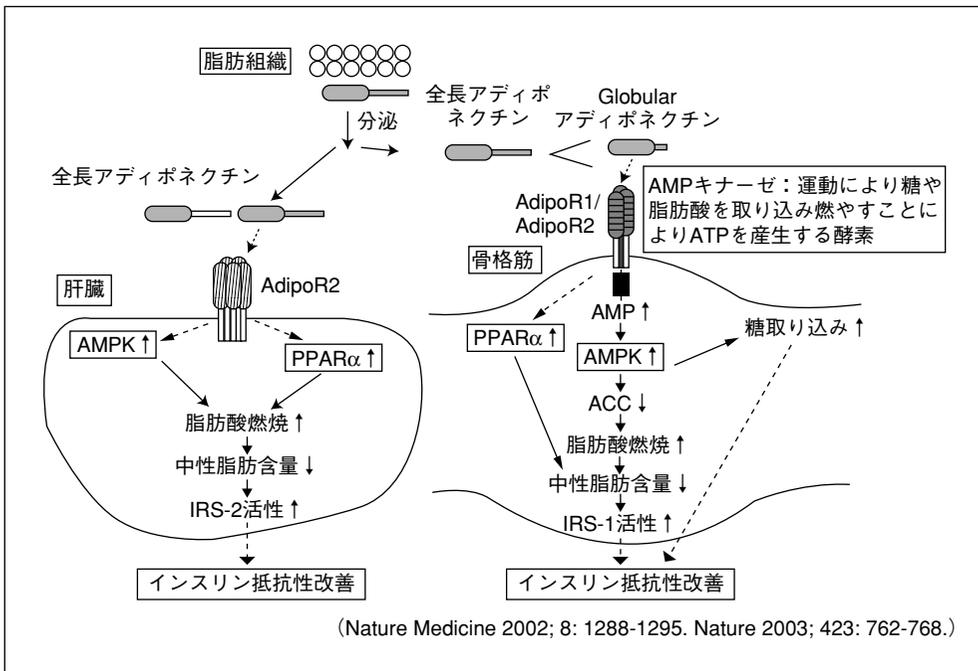


図8 アディポネクチンの骨格筋と肝臓におけるインスリン抵抗性改善機構（仮説）

用いて、アディポネクチンとの結合を指標に骨格筋の cDNA ライブラリーをスクリーニングした。アディポネクチンとの特異的結合を認めた分子の骨格筋細胞・肝臓細胞への発現実験あるいは、small interfering (si) RNA

を用いた発現抑制実験などにより、アディポネクチンの細胞表面への結合やアディポネクチン作用への影響を検討した。

まず、Global Adiponectin との特異的結合を指標に骨格筋の cDNA ライブラ

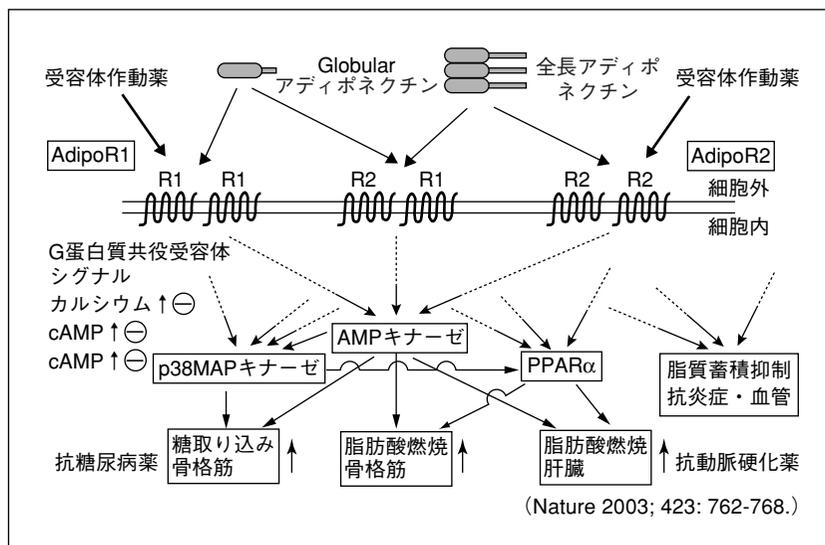


図9 アディポネクチンの作用メカニズム

リーから7回膜貫通型のアディポネクチン受容体(AdipoR)1をクローニングした。次に、ヒトゲノムデータベースにおいてAdipoR1と高い相同性(アミノ酸レベルで66.7%)を示す遺伝子を探索した結果、1つだけ存在し、AdipoR2と名づけた。AdipoR1は骨格筋に多く発現が認められたのに対し、AdipoR2は肝臓に多く発現が認められた。AdipoR1とR2は7回膜貫通型の構造を有し、G蛋白質共役型受容体(GPCR)である可能性が考えられたが、N末端側が細胞内、C末端側が細胞外となるtopologyを示したことで、および既知のGPCRのセカンドメッセージに影響を及ぼさなかったことより、異なった受容体ファミリーに属するものと考えられた。次に、AdipoR1もしくはR2の培養細胞への発現は、globularアディポネクチンおよび全長アディポネクチンの特異的結合を増加させ、アディポネクチンによるAMPK、p38MAPKおよびPPAR $\alpha$ の活性化を増強し、脂肪酸燃焼および糖取り込みの促進を増強した(図8, 9)。アディポネクチンによるAdipoRを介した脂肪酸燃焼および糖取り込みの促進作用は、優性

抑制型AMPKあるいはp38MAPKの特異的阻害薬によって、部分的ではあるが抑制された。これらの結果より、アディポネクチンはAdipoRを介したAMPK及びp38MAPKの活性化によって少なくとも一部、脂肪酸燃焼および糖取り込みを促進していることが示唆された。逆に、siRNAを用いて内因性AdipoR1もしくはR2の発現レベルを低下させると、globularアディポネクチンおよび全長アディポネクチンの細胞膜表面への特異的結合が減少し、アディポネクチンによるPPAR $\alpha$ の活性化や脂肪酸燃焼・糖取り込み促進効果が減弱した(図8, 9)。

以上、発現クローニングにより、アディポネクチン受容体の同定に成功した。AdipoR1とR2はglobularアディポネクチンおよび全長アディポネクチンの受容体であり、AMPK、p38MAPKおよびPPAR $\alpha$ の活性化を介し、脂肪酸燃焼や糖取り込み促進作用を伝達していることが示唆された。AdipoR1とR2の同定は、新規の抗糖尿病薬、抗動脈硬化薬開発の道を切り開くものと期待される(図9)。

〔文献〕

- 1) Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, *et al.* : Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 1354—1361.
- 2) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, *et al.* : The mechanisms by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) deficiency and PPAR gamma agonist improve insulin resistance. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 41245—41254.
- 3) Kadowaki T : Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models. *J Clin Invest* 2000 ; 106 : 459—465.
- 4) 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.
- 5) Yamauchi T, Waki H, Kamon J, *et al.* : Inhibition of RXR and PPAR gamma ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2001 ; 108 : 1001—1013.
- 6) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, *et al.* : The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine* 2001 ; 7 : 941—946.
- 7) Hara K, Boutin P, Mori Y, *et al.* : Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002 ; 51 : 536—540.
- 8) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, *et al.* : Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 2461—2468.
- 9) Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, *et al.* : Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 2002 ; 8 : 1288—1295.
- 10) Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, *et al.* : Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003 ; 423 : 762—769.

---

## 質 疑 応 答

---

座長 (永井) ありがとうございます。  
ディスカッションをお願いします。

岸本忠三 (日本医学会副会長) 非常に立派な仕事だと思います。アフィニティはア

ディポネクチンの血中のものすごく高い濃度を考えると、ちょうど合うわけですか。

門脇 はい。

岸本 脂肪細胞が大きくなったら、なぜアディポネクチンの産生が下がるのですか。

門脇 その生理的な意味づけはわかりませんが、私たちは3T3L1のモデルの細胞系を使っていますが、分化にしたがってアディポネクチンの発現が上がる領域は下村先生がすでに同定されていると思います。3T3L1脂肪細胞が分化を終えたのち、さらに培養を続けると肥大化のステップをみることができます。実際に中性脂肪含量が高まっていますし、TNF- $\alpha$ やレジスチンの発現がさらに上がりますが、アディポネクチンは下がります。アディポネクチンのプロモーターはそのように肥大した脂肪細胞系では転写のレベルが著しく抑制されるということを手がかりにして、アディポネクチンの遺伝子のプロモーター上で肥大依存性に転写を抑制する cis-acting element の領域を同定し、いまその結合蛋白を同定する仕事をしています。

岸本 もう一つ、アディポネクチンは *in vitro* で TNF- $\alpha$  の産生をほとんど完全に抑えていましたが、もちろんマクロファージにはレセプターがあるわけですね。それで NF- $\kappa$ B の活性化にも影響を与えるようなシグナルをつくるのですか。

門脇 それについては検討中であるとは言えません。マクロファージと血管内皮で発現し、永井先生との共同研究で解析しています。肥大化に伴うアディポネクチンの発現の抑制に TNF- $\alpha$  が関連していることも十分考えられますが、私たちの検討では TNF- $\alpha$  に対する抗体を入れても、アディポネクチンの発現の低下を元に戻すことができなかったので、TNF- $\alpha$  がメジャーな役割を果たしているとは考えていません。

赤沼安夫 (日本医学会幹事) 糖尿病の成

因であるインスリン抵抗性では、末梢細胞とともに膵臓のβ細胞のインスリン抵抗性が非常に重要だろうと思います。β細胞でのレセプターあるいは作用機序で何かありますでしょうか。

**門脇** これは最初に山内先生が気づいたことですが、アディポネクチンのトランスジェニックマウスをつくると、インスリン感受性がよくなります。通常インスリン感受性がよくなると血中インスリンレベルが下がるはずですが、このマウスでは逆にインスリンレベルが高くなります。アディポネクチン欠損マウスではインスリン抵抗性が出ますが、通常高インスリン血症が起こるはずなのに、血中インスリンレベルはむしろ低下しました。そのことからアディポネクチンは膵β細胞に対してもよい作用があるのではないかと考えて、実験をしています。現在までのところ、Adipo R1, Adipo R2も膵β細胞、採ってきた膵島に存在しますし、詳細は申せませんが、膵β細胞の機能を保持する非常によい作用があることは確かめています。

**中尾一和** (京都大) いくつかお聞きしたいのですが、最初に知りたいのは、アディポネクチンの血中濃度が肥満度に比例して下がってくる。これはどのポピュレーションをみてもだいたいそうなるということは、松澤先生のところも先生のところも同じ結果ですね。

**門脇** はい。松澤先生がオリジナルで証明されたことです。

**中尾** アディポネクチンの減少が日本人の糖尿病素因の15%を説明するということの解釈ですが、これはアディポネクチンの下がる患者群が15%あるということではなく、アディポネクチンが下がるのは一般的に見られるわけですね。しかしながらその中の15%を説明するというのはいったい何なのかということがわかりません。

**門脇** もし糖尿病の疾患感受性アリルがあるとする、それがポピュレーションの糖尿病の遺伝的な素因の何%を説明できるかということは、アリル頻度とオッズ比によって定まった計算式がありますので、それにしたがって計算したデータです。

**中尾** それはそうかもしれませんが、実際に日本人の患者さんをみたときに、それはどのように反映されてくるのですか。たとえばすべての患者さんにそういうものが絡んできているのか、あるいは15%の患者さんだけにかかわってくるという意味なのでしょう。

**門脇** アディポネクチンのSNPを持っていない糖尿病患者さんもいますから、その患者さんには当然かかわっていませんが、アディポネクチンのSNPを持っている患者さんが一般人口の半分いて、それが2倍上げるということは、ポピュレーションの糖尿病遺伝子素因に対し、かなりのコントリビューションをしているという意味です。

**中尾** それは血中のアディポネクチン濃度には反映されないのですか。

**門脇** このSNPがあるだけで、肥満度とは独立に血中のアディポネクチンレベルが30%下がりますので、環境因子とは独立に、アディポネクチンの低下とインスリン抵抗性の亢進を介して、遺伝的感受性として働いているという意味です。

**中尾** 松澤先生からコメントをいただいてもよいのですが、血中濃度とは全く独立に15%ということですか。

**門脇** そうではなく、肥満度とは独立に遺伝的な素因が血中レベルを下げるということです。血中レベルが下がることに依存して、インスリン抵抗性と糖尿病のリスクを高めます。

**中尾** 計算上はそうかもしれませんが、一つだけ確認しておきたいのは、Reitmanの実

験で、最終的にレプチンだけで説明できなくて、他のファクターの存在を提案したというのは、事実からいうと間違いです。と申しますのは、Reitman が使ってミミックできないという同じマウスを、われわれが使って完全に元に戻しています。それは Reitman 自身が間違いであるということをわれわれには認めています。

**門脇** それは中尾先生のトランスジェニックマウスのレプチンレベルが生理的かどうかという議論とつながりますね。

**中尾** そうではなく、Reitman と同じ量のレプチンを外因性に投与した実験で証明しています。われわれはトランスジェニックで行ったのではなく、インフュージョンしたもののレベルで、Reitman のレベルではなく、完全に差がつかないところまで元に戻しているということは、すでに Diabetes に発表済みです。彼らもそれを認めています。実験というのはそういうもので、プラスマイナスだけではできません。プラスマイナスの要素というのはファーマコロジーの中で難しい問題があります。

**門脇** 少なくとも私の考えでは、完全な脂肪萎縮性糖尿病で、完全に脂肪細胞がない状態で、誰もが生理的なレベルと認めるレプチンで、インスリン抵抗性が完全に改善されたというコンセンサスはないと思います。私たちの脂肪萎縮性糖尿病モデルでも野生型のレベルまでは改善しませんでした。

**中尾** モデルが違いますので完全にはわからないところがありますが、Reitman の論文に関しては、その後彼らはあの系であのようなことが起こるとは一言も言いません。彼らはそのデータを使わないというのが事実です。われわれが彼らと同じモデルで同じ条件で同じことを行って、異なる結果を持っています。それは実験の解釈の問題なので、われわれはそれを踏まえたうえでやっています。

**門脇** 注意深く考えなくちゃいけないと思うのは、脂肪萎縮性糖尿病にレプチンを投与する場合、生理的な量のレプチンだから生理的な作用かどうかということです。レプチン感受性が非常に上がっていると思うので、レプチン作用まで含めて生理的な量を議論しなくちゃいけないと思っています。

**中尾** 最後にもう一つ、レセプターのことも大変興味深く、先生方がこの仕事を行われたことを高く評価しております。しかし、これが膜の表面にあって、いままでの G 蛋白共役受容体には含まれないわけですね。そうなら、本当に外からアディポネクチンが来て受容体にくっついているのでしょうか。細胞の内側からくっついている可能性は否定できるのででしょうか。

**門脇** C 末と N 末にタグを入れてトランスフェクションしますと、C 末のタグに対する抗体では認識されますが、N 末に対するタグでは認識されず、細胞に穴をあけると N 末のタグに対する抗体で認識されるということは出しています。ただそれは reviewer から指摘されていますが、実際には外からトランスフェクションしたレセプターについてです。幸いにも C 末、N 末に対する抗体をつくることができましたので、現在ネイティブのレセプターが同じようなコンフォメーションを取っていることを確認しています。

**中尾** 局在の問題ですが、内側からという可能性は完全にルールアウトできるのででしょうか。普通の G 蛋白共役受容体と逆になっているわけですから、外から働いているとは限らない。内側から働いているかもしれない。そういう発想は科学的な議論の外になるのでしょうか。

**門脇** さまざまな可能性があると思います。C 末端のタグに対する抗体が細胞表面で認識できますし、穴をあけると N 末端のタグに対する抗体が認識できることから、それが

最もストレートフォワードな解釈だと考えます。

**中尾** 酵母における作用は、細胞の外から働いているとか中で働いているという解釈ができるような生物作用でしょうか。

**門脇** そもそも酵母にアディポネクチンがあるかどうか。それはないですね。ということで、進化上レセプターのほうが先にできたといいますか、それが脂肪酸の燃焼やメタボリズムをレギュレートするものとして出た。それはインスリンレセプターもそうですが、生物が進化するにしたがって、役者は一緒ですが、その役割を変えていく一例ではないかと考えています。

**中尾** 酵母の作用は、アディポネクチンのレセプターを介する作用とのアナロジーで生物作用が説明できるような作用ですか。

**門脇** 7回膜貫通が保たれていることと、酵母はグルコースを使いますが、グルコースが使えないときに脂肪酸を使います。脂肪酸をうまく使えないミュータントだということで、アディポネクチンレセプターの哺乳動物における役割と相通ずるものがあるのではないかと考えて、Adipo R1に注目しました。それを解析するモチベーションをさらに高めたということで申し上げただけで、それ以上のことでもそれ以下のことでもありません。

**座長** 脂肪細胞のバイオロジーは奥が深く、門脇先生達のさまざまな解析を通じて、バイオロジー全体に新たな課題が出てきたのではないかと思います。だいぶ議論も白熱してきましたが、本日のセッションを終わらせていただきます。