

白色脂肪細胞における ATGL の発現増加は持久的運動トレーニングによる 脂肪分解反応亢進の一躍を担う

小笠原 準 悦¹ 櫻井 拓也¹ 木崎 節子¹
 佐藤 章 吾¹ 石橋 義永¹ 井澤 鉄也²
 高橋 和人³ 石田 均³ 野口 いづみ⁴
 斎藤 大蔵⁵ 芳賀 脩光⁶ 大野 秀樹¹

¹ 杏林大学医学部衛生学公衆衛生学教室

² 同志社大学スポーツ健康科学部

³ 杏林大学医学部第三内科学教室

⁴ 鶴見大学歯学部歯科麻酔教室

⁵ 防衛医科大学校防衛医学研究センター外傷研究部門

⁶ 筑波大学

【背景】

白色脂肪細胞は「脂肪分解カスケード」と呼ばれる細胞内情報伝達機構をもち、貯蔵した中性脂肪を必要に応じて遊離脂肪酸やグリセロールの形で他の組織に供給する生理機能を有する¹⁾。主にカテコールアミンやインスリンなどによって調節される脂肪分解カスケードは、最終的に脂肪分解酵素である hormone-sensitive lipase (HSL) の活性調節を介して中性脂肪の合成と分解のバランスを規定する (図 1)。実際、運動療法として臨床現場で用いられている継続的な持久性運動 (運動トレーニング) は、HSL の機能亢進を伴った脂肪分解反応の活性化を導くことが示唆されている^{2,3)}。

一方、2004 年に同定された adipose triglyceride lipase (ATGL)⁴⁾ は HSL と同様に白色脂肪細胞における脂肪分解反応の律速酵素であることが明らかとなり⁵⁻⁸⁾、HSL との相互作用を介した新たな脂肪分解反応の調節メカニズムの存在が提唱されている (図 2)。興味深いことに、ATGL は白色脂肪細胞に発現するにもかかわらず、運動トレーニングの影響に関する報告は骨格筋を用いた研究のみであった⁹⁾。我々は、白色脂肪細胞における ATGL を標的とした新たな脂肪分解反応の調節メカニズムの探求を目的として、運動トレーニングによる ATGL の適応変化機構について検討した。

【研究手法と成果】

Wistar 雄性ラットに 9 週間の走運動トレーニングを施行し、内臓脂肪組織である精巣上体脂肪組織を摘出し白色脂肪細胞へと単離して解析したところ、非運動群と比較して運動トレーニング群では ATGL の mRNA とタンパク質の発現が有意に増加することが明らかとなった。さらに、運動トレーニングは転写調節因子である peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) の mRNA や細胞質と核におけるタンパク質の発現を増加させ、ATGL の転写作用を促すことが明らかとなった。そこで、発現の増加した ATGL の脂肪滴近傍における局在の増加を予測して、脂肪滴膜を多く含む分画を調製し解析したところ、脂肪滴上に ATGL をアンカーする CGI-58 と ATGL の結合や、HSL を脂肪滴上でアンカーする perilipin1 と HSL との結合は、運動トレーニングによって恒常的に増加することが明らかとなった。非運動群と比較して、運動トレーニング群では血中インスリン濃度の有意な低下が観察されるが、こうした一連の変化は、一部、インスリンのもつ ATGL の発現低下作用が¹⁰⁾、運動トレーニングにより減弱することによって生じる可能性が示唆された。加えて、本研究の結果を HeLa 細胞に擬態させることによって、同様の知見が得られることを観察している¹¹⁾。

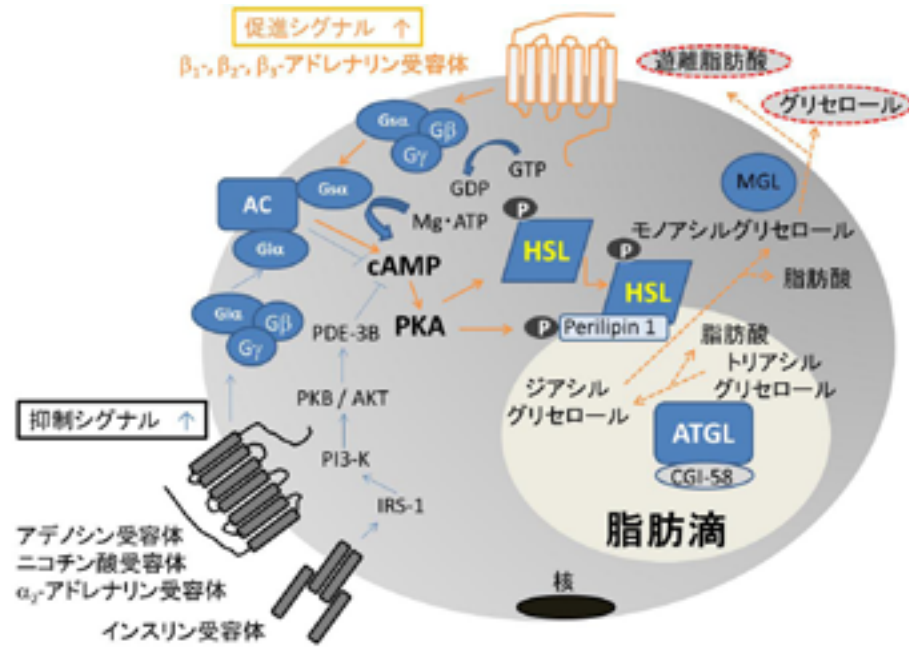


図1 白色脂肪細胞の脂肪分解カスケード
 白色脂肪細胞は、「脂肪分解カスケード」と呼ばれる細胞内情報伝達機構を介して、細胞外情報を細胞内へと伝達し、貯蔵した中性脂肪（脂肪滴）を遊離脂肪酸とグリセロールに分解する機能をもつ。

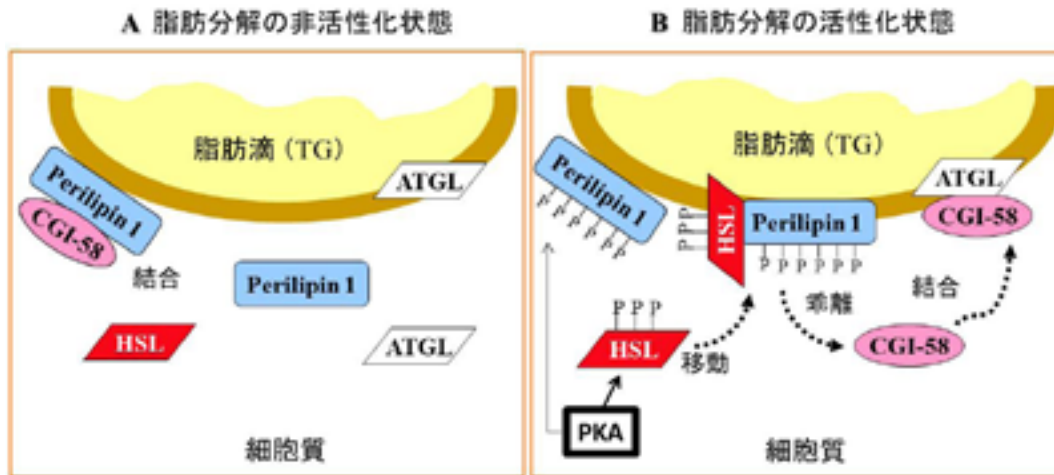


図2 脂肪滴近傍における脂肪分解酵素の挙動
 脂肪分解反応の非活性化状態 (A) では、HSL と ATGL は積極的に脂肪滴と結合しない。一方、細胞内 cAMP 量の増加などに伴い脂肪分解カスケードが活性化されると (B)、protein kinase A (PKA) による perilipin 1 と HSL のリン酸化が生じ、脂肪滴上に両者の複合体が形成される。同時に、ATGL は comparative gene identification-58 (CGI-58) と結合し脂肪滴上へと固定される。その結果、両酵素の反応により脂肪分解反応が生じる。

【今後の期待】

PPAR γ は、前駆脂肪細胞から白色脂肪細胞への分化のマスターレギュレーターであるが、成熟した白色脂肪細胞における転写調節機能についてはよくわかっていなかった。本研究は、運動トレーニングによる脂肪分解反応の活性化には、PPAR γ の転写調節機能の亢進を介した ATGL の発現増加が関与することを見出し、世界に先駆けて PPAR γ の新たな機能と ATGL の役割について

明示している。この結果は、運動が非侵襲的に白色脂肪細胞内分子の発現を調節できることを示しており、持久的運動トレーニングが脂肪分解機能の亢進を介した肥満の予防・治療に有用であることを科学的に立証している。PPAR γ を標的とした肥満の治療薬が臨床現場で用いられている事実を考え合わせると、運動のもつこうした潜在能力の活用は、薬物療法による副作用の心配に加えて、遺伝子治療の確立されていない現在において、安全かつ

有効な治療法として積極的に選択すべきであろう。今後は、本研究の結果がより反映される運動強度の検索などを通じて、運動療法プログラムの開発へと応用することが期待される。

【引用文献】

1. Ogasawara J, Sakurai T, Kizaki T, Takahashi K, Ishida H, Izawa T, Toshinai K, Nakano N & Ohno H: Effect of physical exercise on lipolysis in white adipocytes. *Journal of Physical Fitness and Sports Medicine* 1: 351-356, 2012.
2. Enevoldsen LH, Stallknecht B, Langfort J, Petersen LN, Holm C, Ploug T & Galbo H: The effect of exercise training on hormone-sensitive lipase in rat intra-abdominal adipose tissue and muscle. *Journal of Physiology* 536: 871-877, 2001.
3. Nomura S, Kawanami H, Ueda H, Kizaki T, Ohno H & Izawa T: Possible mechanisms by which adipocyte lipolysis is enhanced in exercise-trained rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 295: 236-242, 2002.
4. Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G, Schoiswohl G, Birner-Gruenberger R, Riederer M, Lass A, Neuberger G, Eisenhaber F, Hermetter A & Zechner R: Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science* 306: 1383-1386, 2004.
5. Raben DM & Baldassare JJ: A new lipase in regulating lipid mobilization: hormone-sensitive lipase is not alone. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 16: 35-36, 2005.
6. Smirnova E, Goldberg EB, Makarova KS, Lin L, Brown WJ & Jackson CL: ATGL has a key role in lipid droplet/adiposome degradation in mammalian cells. *EMBO Reports* 7: 106-113, 2006.
7. Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, Gorkiewicz G, Meyer C, Rozman J, Heldmaier G, Maier R, Theussl C, Eder S, Kratky D, Wagner EF, Klingenspor M, Hoefler G & Zechner R: Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science* 312: 734-737, 2006.
8. Schweiger M, Schreiber R, Haemmerle G, Lass A, Fledelius C, Jacobsen P, Tornqvist H, Zechner R & Zimmermann R: Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism. *Journal of Biological Chemistry* 281: 40236-40241, 2006.
9. Alsted TJ, Nybo L, Schweiger M, Fledelius C, Jacobsen P, Zimmermann R, Zechner R & Kiens B: Adipose triglyceride lipase in human skeletal muscle is upregulated by exercise training. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 296: E445-E453, 2009.
10. Kim JY, Tillison K, Lee JH, Rearick DA & Smas CM: The adipose tissue triglyceride lipase ATGL/PNPLA2 is down-regulated by insulin and TNF-alpha in 3T3-L1 adipocytes and is a target for transactivation by PPARgamma. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 291: E115-E127, 2006.
11. Ogasawara J, Sakurai T, Kizaki T, Ishibashi Y, Izawa T, Sumitani Y, Ishida H, Radak Z, Haga S & Ohno H: Higher levels of ATGL are associated with exercise-induced enhancement of lipolysis in rat epididymal adipocytes. *PLoS One* 7: e40876, 2012.