

【総説】

リソソームによる脂肪細胞の質の制御とミトコンドリア機能との関係

水之江 雄平^{1,2}、小林 正樹³、樋上 賀一³、島野 仁¹

¹ 筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科

² 日本学術振興会特別研究員 PD

³ 東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科

要約

オートファジーは、ユビキチン・プロテアソーム系と並ぶ細胞内の大規模な分解機構で、細胞の恒常性維持に重要である。オートファジー研究は、2016 年ノーベル生理学・医学賞受賞で代表されるように、ATG (autophagy-related gene) 遺伝子の発見により飛躍的に発展し、多くのオートファジー欠損マウスが作成された。その表現型の解析により、オートファジーの異常が、がんや糖尿病、神経変性疾患など様々な疾患の発症に関与することが明らかになり、オートファジーが様々な病態に及ぼす影響にますます注目が集まっている。筆者はこれまでに白色脂肪組織 (white adipose tissue: WAT) に着目し、WAT におけるオートファジー機能解析を行ってきた。本稿では、肥満症 WAT におけるオートファジー機能とミトコンドリア機能維持について紹介する。

キーワード：肥満症、脂肪組織、リソソーム、ミトコンドリア

1. 脂肪細胞の質的变化について

白色脂肪組織 WAT は、その部位により皮下脂肪 (subcutaneous adipose tissue) と内臓脂肪 (visceral adipose tissue) に分類される。WAT は脂肪前駆細胞から分化した単房性の脂肪滴をもつ白色脂肪細胞を主要構成細胞とし、他に脂肪前駆細胞や毛細血管、免疫細胞等を含む組織である。食事により得られた過剰な糖や脂質などのエネルギーは、脂肪細胞に取り込まれ、エステル化されたのちにトリグリセリド (TG; triglyceride) として脂肪滴 (LD; lipid droplet) 中に蓄えられる。主に飢餓や運動などの状況下で、TG が加水分解され遊離脂肪酸 (FFAs; free fatty acids) として血液中に放出され、肝臓や骨格筋などの末梢臓器で β 酸化による ATP 産生の基質として利用される^[1]。皮下脂肪細胞は皮膚の下に TG を蓄積するが、TG の蓄積および消費効率が良くないためにエネルギーを長期的に蓄えることができる。

一方で、内臓脂肪細胞は TG の蓄積および消費効率が良いため、摂食やストレスなどの環境因子により迅速に分解され FFAs 供給の役割を担う。近年では、脂肪細胞はエネルギーを蓄える貯蔵庫としての役割以外に、“アディポ (サイト) カイン” とよばれる脂肪細胞由来のサイトカインを分泌することで全身のエネルギー代謝や炎症反応に深く関与することが明らかとなってきた^[2,3]。善玉とされるアディポカインとして ADIPOQ/adiponectin が知られている。ADIPOQ は骨格筋や肝臓において AMPK を活性化して脂肪酸の燃焼、糖取り込みを亢進することで肥満時等にみられるインスリン抵抗性を改善する^[3]。一方で、悪玉とされるアディポカインには、TNF α (tumor necrosis factor alpha)、IL-6 (interleukin-6)、CCL2 (C-C motif chemokine ligand 2)/MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)、SERPINE1 (serpin family E member 1)/PAI1 (plasminogen activator inhibitor type 1) などがある。これらは炎症反応やインスリン抵抗性、血栓形成などに関連することが知られており、肥満と正の相関関係がある^[3]。肥大化して TG を過剰蓄積した肥満症脂肪細胞ではこれらアディポカインの分泌バランスが変動し、アディポネクチンの分泌は減少し、TNF α や SERPINE1 などの分泌は亢進する。以上のように、脂肪細胞は TG の蓄積と FFAs の放出、アディ

連絡先：水之江雄平

〒 305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

TEL : 029-853-3345

FAX : 029-853-3174

E-mail : ymizunoe@md.tsukuba.ac.jp

ポカインの分泌を介してエネルギー代謝や炎症などを制御する、骨格筋や肝臓と並ぶ極めて重要な代謝器官である。肥満症における脂肪細胞の機能異常は、生活習慣病や心血管障害の発症に強く関連するため、脂肪細胞機能の解明、病態解明は新規代謝改善法の開発に向けて重要な研究課題である。

2. オートファジーについて

オートファジーは、ユビキチン・プロテアソーム系と並ぶ細胞内の大規模な分解機構で、細胞の生存、維持、分化に寄与する恒常性維持機構である。オートファジーはマクロオートファジー (macroautophagy)、シャペロン介在性オートファジー (chaperone-mediated autophagy)、ミクロオートファジー (microautophagy) の3種類に分類され、マクロオートファジーが一般的にオートファジーと呼ばれる。以下、本論文におけるオートファジーとの記述はマクロオートファジーのことを指す。オートファジーは細胞内に生じた隔離膜によりミトコンドリアなどの細胞内小器官やタンパク質をバルクで取り囲み、オートファゴソームとなったあと、リソソームと融合することでオートリソソームとなり、隔離膜内の内容物をリソソームに含まれる加水分解酵素により分解する機構である^[4]。オートファジーに関与するATGタンパク質の中でも、ATG8の哺乳類ホモログであるMAP1LC3 (microtubule associated protein 1 light chain 3) /LC3が最も解析されている。LC3はproLC3として合成された後、直ちにC末端がATG4により切断されLC3-Iとなる。オートファジー誘導にともない、ATG12-ATG5-ATG16L複合体によりリン脂質であるPE (phosphatidylethanolamine) がC末端に付加されたLC3-IIとなり、オートファゴソームの膜に結合して、膜形成に利用される^[5]。LC3-IIの量は、細胞内に存在するオートファゴソーム数に比例するため、LC3はオートファゴソームマーカーとして広く用いられている^[6]。オートファジーは誘導レベルでのオートファジーと基底レベルでのオートファジーの二種類に大別される。誘導性オートファジーとしては飢餓ストレスにより誘導されるオートファジーが最も研究されている。飢餓などのエネルギー欠乏状態で、オートファジーはタンパク質などをバルク分解し、分解産物のアミノ酸を供給することでエネルギー補給を行う。事実、肝臓特異的なオートファジー不全マウスでは、絶食時のアミノ酸濃度が低下することが報告されている^[7]。一方で、基底レベルでのオートファジーはタンパク質やミトコンドリア、小胞体などの細胞内小器官の品質管理を担っている。神経特異的なオートファジー欠損マウスでは、細胞質内にユビキチン陽性のタンパク質凝集体が蓄積する。このことは、オートファジーが変性タンパク質の蓄積を抑制していることを示唆する^[8]。また、多くの臓器特異的なオートファジー欠損マウスで、異常構造を示すミトコンドリアが細胞質に顕著に蓄積することが明らかとなっている。このミトコンドリア蓄積によりROS産生の増加やATP産生の低下などをきたし、全身のエネルギー代謝が低下す

る^[9]。事実、マイトファジーによる白色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞の transition 及びベージュ脂肪細胞の維持を制御する重要なメカニズムとして報告されており、肥満の制御に関わっている^[10]。つまり、損傷ミトコンドリアの除去 (マイトファジー) はオートファジーの重要な役割である。

3. オートファジーと代謝障害

現在までに数多くの組織特異的なオートファジー欠損マウスが作製され、そのマウスの解析や代謝臓器でのオートファジー解析により、オートファジーが代謝性疾患に関与することが明らかとなってきた^[11]。膵臓の β 細胞特異的にオートファジー必須遺伝子 Atg7 をノックアウトしたマウスでは、耐糖能異常やインスリン分泌が低下する^[12]。このマウスの膵 β 細胞では、細胞サイズが減少し、インスリン量が低下する。またアポトーシスの亢進や増殖の抑制もみられることから、膵 β 細胞におけるオートファジーは細胞サイズの維持と機能の両方に必要であり、オートファジー不全是全身のインスリン代謝に重大な影響を及ぼすと考えられる。一方、肝臓でオートファジーを抑制するとTGが著明に蓄積することから、オートファジーが選択的な脂肪滴分解 “リポファジー” に関与することが明らかとなった^[13]。Singh らは、オートファジーの抑制により *in vitro* および *in vivo* ともにTGやLDが増加すること、オートファジーの抑制によりTG分解が減少すること、そして電子顕微鏡観察や生化学的解析によりTGやLDの構成タンパク質とオートファジー因子が共局在することを見出した。また肝臓特異的にATG5やATG7をノックアウトしたマウスでは、構造異常を示すミトコンドリアの蓄積に伴い、インスリンシグナルの減弱、小胞体 (ER; endoplasmic reticulum) ストレスの増加が生じて、インスリン抵抗性となる^[14]。一方、WAT 特異的なオートファジーノックアウトマウスでは、体重および脂肪組織TG含量の減少やミトコンドリアの増加が観察される。それゆえ、オートファジーはWAT機能の恒常性維持に重要であると考えられる^[15]。しかしながら、肥満症WATでのオートファジーの役割は十分に解明されていない。

4. 肥満症脂肪組織におけるオートファジーについて

肥満症のWATにおけるオートファジーについては主としてヒトのWATを用いて解析されてきた。Ost らは、肥満症患者の皮下脂肪組織から単離した脂肪細胞ではオートファゴソームが増加すること、オートファジー活性化剤および阻害剤であるrapamycinとchloroquineを用いたLC3-II turnover assayによりオートファジーフラックスが亢進することを報告した^[16]。同様にKovsanらは肥満症患者の内臓脂肪組織の一部である大網脂肪組織および皮下脂肪組織におけるオートファジーを解析し、オートファジーフラックスの亢進がみられることを明らかにした^[17]。一方、肥満症マウスを用いた解析では、肥満症の進行にともないオートファジー機能が低下すること、肥大化した3T3L1脂肪細胞株においてはオー

トファジーフラックスが低下するとともに、オートファジー機能の抑制により IL-1 β (Interleukin-1 β) や IL-6、CCL2 (C-C motif chemokine 2) などの炎症性サイトカインの発現が増加することが報告されている^[18]。我々もこれまでに、肥大化した 3T3L1 脂肪細胞や肥満症マウスの脂肪組織においてオートファゴソームが蓄積することを報告している^[19]。このように、肥満症脂肪組織において、オートファジーが亢進しているのかあるいは抑制されているのかについてはいくつか報告があるものの、明確な結論が出ていないのが現状であった。

そこで我々は、肥満症マウスの脂肪組織の *ex vivo* 解析において chloroquine を用いた LC3-II turnover assay により脂肪組織のオートファジーフラックスを評価した。高脂肪食 (HFD; high fat diet) 摂餌させたマウスの脂肪組織では、通常食 (ND; normal diet) 摂餌マウスの脂肪組織と比較して顕著に LC3-II が増加した (図 1 A and B)。このことは、一見オートファジーフラックスの亢進を意味する。しかしながら、同時に LC3-II turnover assay を応用し、オートファジー亢進剤である rapamycin を処理したときの SQSTM1/p62 の分解を評価したところ、HFD 群では p62 タンパク質のクリアランス低下が示された (図 1 C and D)。これらの結果は、肥満症脂肪組織ではオートファゴソーム形成は亢進しているものの、オートファゴソームとリソソームの融合やリソソームによるクリアランスが低下している可能性を示唆している^[20]。つまり、『肥満症マウスの脂肪組織ではオートファゴソーム形成は亢進しているが、リソソームによるクリアランス不全のためオートファゴソームが蓄積している』状態にあると考えられる。

上記を踏まえ、次にリソソーム機能に着目して解析を行った。リソソームは細胞内の酸性オルガネラであ

り、カテプシンなどの多数のプロテアーゼを含んだ細胞内小器官である。カテプシンはポリペプチドを分解するリソソームプロテアーゼの一つであり、多くは活性中心にシステインをもつ。このシステインプロテアーゼのうち、カテプシン L (CTSL) とカテプシン B (CTSB) は、すべての細胞に普遍的に発現しているリソソームタンパク質分解酵素であり、CTSL はエンドペプチダーゼ、CTSB はカルボキシジペプチダーゼに分類される^[21]。CTSL は不活性型 (39kDa) として合成されたのち、エンドソームを経てリソソームへと運ばれ、リソソーム内の酸性環境下で活性型 (25-30kDa) に変換される。一方、CTSB も同様に不活性型 (44kDa) として合成され、輸送段階で 33kDa の single-chain form へと変換される。さらにリソソーム内で修飾をうけ、24-27kDa と 5kDa のポリペプチドで構成される活性型 two-chain form の CTSB になる^[22]。

HFD 摂餌誘導性肥満症マウスおよび遺伝的肥満症マウスの WAT において、活性型 CTSL のタンパク質発現量とその酵素活性が顕著に低下していた。一方で不活性型 CTSL と mRNA 発現量は顕著に増加した。これらは、CTSL の成熟障害が生じていることを示す (図 2 A and B)^[20]。加えて、脂肪細胞 3T3L1 に CTSL 特異的阻害剤や Ctstl ノックダウン処理を行うと、オートファゴソームが蓄積した (図 2 C)。一方で、肥満症脂肪組織および 3T3L1 脂肪細胞において、CTSL の抑制が代償的な CTSB や CTSL さらに p62 遺伝子発現の増加を誘導することを示した。3T3L1 脂肪細胞に CTSB の過剰発現処理を行うと、CTSL 活性を抑制した一方で、オートファジーには影響を与えなかった (図 2 D)。このようなカテプシン活性の制御不全が肥満症病態形成に大きく寄与するものと考えられる。

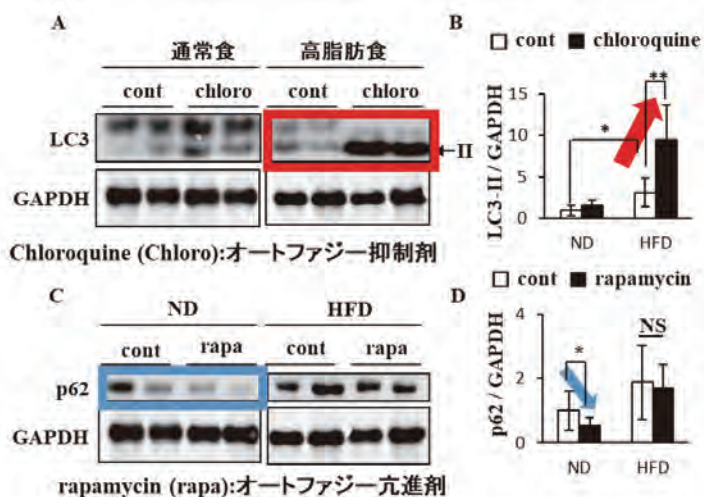


図 1. *ex vivo* によるオートファゴソーム形成能・分解能評価
(A-B) オートファジー阻害剤を用いたオートファジーフラックス評価
(C-D) オートファジー誘導剤を用いた p62/SQSTM1 の分解能評価
*P<0.05, **P<0.01 文献 20 より改変引用

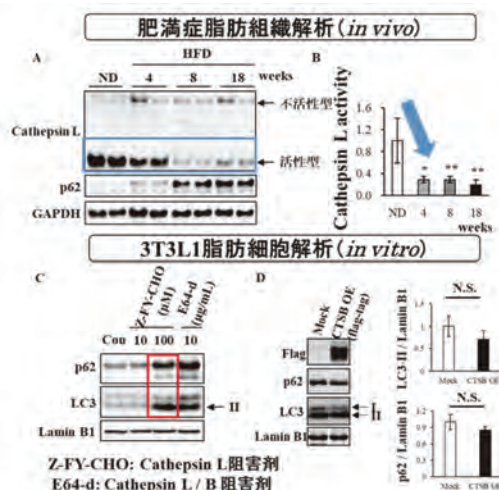


図 2. 高脂肪食摂餌におけるリソソームタンパク質評価
文献 20 より改変引用

5. リソソーム機能異常と脂肪細胞機能

肥満症脂肪組織では、TP53/p53 タンパク質依存的に SA- β Gal/SA β -gal (senescence-associated galactosidase beta 1) の活性化を含む、細胞老化様フェノタイプが生じ、炎症性サイトカインの増加、インスリン抵抗性が惹起される。また、TP53 タンパク質の活性化を抑制することにより老化様フェノタイプやインスリン抵抗性が改善されることが報告されている^[23]。我々の研究では、肥満症脂肪組織や、CTSL の阻害剤処理およびノックダウン処置で 3T3L1 脂肪細胞において CDKN1A/p21 の発現が増加することが明らかとなった^[20]。一般的に、細胞老化は“TP53/p53-CDKN1A/p21 pathway”と“CDKN2A/p16INK4A pathway”によって独立して制御されているが、特に前者の寄与が高いことが知られている^[24]。それゆえ、肥満症脂肪組織では CTSL 低下により細胞老化様変化が生じていると考えた。しかしながら、細胞老化は一般的に不可逆的な増殖の停止であるため、増殖能をもつ細胞で生じる変化といえる。本解析で用いた脂肪細胞は増殖を停止し最終分化を遂げた細胞である。肥満症の肝臓においては、肝星細胞が細胞老化し、SASP (senescence-associated secretory phenotype) 因子を放出して肝細胞の癌化に寄与することが明らかとなっている^[25]。この報告では、細胞老化をきたすのは増殖能をもつ肝星細胞であり、SASP 因子が最終分化した肝細胞に影響を及ぼして、癌化を誘導すること、つまり、増殖能をもつ細胞の細胞老化が、臓器全体の機能破綻の原因となることが示唆されている。一方、最終分化をとげた脂肪細胞において p53 依存的な細胞老化様フェノタイプが生じること、炎症性サイトカインの発現増加がみられることがデータとして得られている。コラゲナーゼ処理により脂肪組織を脂肪細胞フラクションと間質血管フラクションに分画して解析したところ、カテプシンの変化は両フラクションにおいて観察された(未発表データ)。そのため、細胞老化様フェノタイプが生じたのは最終分化を遂げた脂肪細胞画分の可能性は十分考えられるが、今後より詳細な検討を要する。同時に、我々は CTSL 低下による代償的な CTSB の増加が、炎症惹起に関与するインフラマソーム活性化マーカーである、CASP1/caspase-1 の切断体 (cleaved CASP1, p10) の発現を増加させ、炎症反応を活性化することを示した^[20]。しかしながら、この CTSB 活性化が直接的にインフラマソーム活性化を引き起こしているのか、あるいは上記で示した細胞老化による炎症反応亢進を介した間接的な作用であるかの詳細は明らかにできていないため、今後より詳細な解析を行う必要があると考えている。

さらに、脂肪細胞における CTSB 過剰発現が、脂肪滴局在タンパク質ベリリピン 1 (PLIN1) の分解を誘導し、脂肪分解異常を引き起こすことを明らかにした^[26]。これまで高脂肪食を摂餌させたマウスの脂肪組織では、PLIN1 タンパク質の発現が顕著に低下すること、また肥満症脂肪組織では脂肪分解 lipolysis 異常が生じることがすでに報告されている^[27]。我々のデータにおいても、肥満症マウスの脂肪組織で PLIN1 タンパク質が低

下すること、同時に免疫染色の結果から肥満症マウスの脂肪組織で PLIN1 と CTSB が共局在することを見出した。CTSB 過剰発現による PLIN1 の分解は、CTSB の選択的阻害剤により抑制されることから、CTSB 選択的に PLIN1 を分解していると考えられる。同時に CTSB の過剰発現により、通常は脂肪滴周囲に存在し lipolysis を制御している PLIN1 が顕著に減少するため、basal の脂肪分解が亢進した^[26]。事実、PLIN1 をノックアウトしたマウスでは基底レベルの脂肪分解は増加することがすでに報告されており、我々の解析結果と一致する^[28]。この解析結果は、今までに報告されていた肥満症脂肪組織における PLIN1 の減少と脂肪分解異常の原因が、CTSL 活性低下を起点とした CTSB 過剰発現であるという、肥満症脂肪組織の病態の 1 つのメカニズムを示している^[29]。

6. 脂肪組織におけるマイトファジー

肥満症や 2 型糖尿病患者の WAT ではミトコンドリアの活性低下や数の減少とともに、ミトコンドリアの形態や酸化的リン酸化などの機能に異常が生じていることが報告されている。この現象はインスリン抵抗性を生じた肝臓や骨格筋でも共通して観察されることから、WAT においてもミトコンドリアの異常がインスリン抵抗性と関連すると考えられている^[30]。ミトコンドリアの役割は ATP (adenosine triphosphate) 合成などのエネルギー代謝に加え、活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) の産生、細胞内 Ca^{2+} 濃度の調節、アポトーシスなど多岐にわたる。脂肪細胞ではさらに、アディポカイン分泌、インスリン感受性に関与することが報告されている。一般的に、ミトコンドリアの質と量の制御はミトコンドリア生合成 (ミトコンドリアバイオジェネシス) とミトコンドリア選択的オートファジー (マイトファジー) によって行われている。ミトコンドリアバイオジェネシスは NRF1 (nuclear respiratory factor 1) や NFE2L2 (nuclear factor, erythroid 2 like 2) /NRF2、PPAR (peroxisome proliferator activated receptor) などの転写因子により制御される。これらの転写因子は転写調節補助因子である PPARGC1A/PGC-1 α (PPAR γ coactivator-1 α) により制御されるため、PGC-1 α がミトコンドリアバイオジェネシスのマスターレギュレーターであると考えられている。PGC-1 α はミトコンドリア関連遺伝子の発現に関与する転写因子と相互作用することで、その標的遺伝子群の発現を増加させる。一方、マイトファジーは障害を受けたミトコンドリアを選択的に分解することによりミトコンドリアの品質管理を行うことで、例えば過剰な ROS 産生を防ぐなど、ミトコンドリア機能障害に関与する疾患に対する防御機構として働く。これまで我々は脂肪分化 (adipogenesis) 時に TP53 非依存的にオートファゴソームが蓄積することを報告している^[19]。また、上記で述べたように、肥満症脂肪組織では CTSL 機能の低下によるリソソーム機能異常によりオートファジー分解が低下することを示した。この CTSL 機能低下に起因したオートファジー分

解低下により、肥満症脂肪組織および肥大化した脂肪細胞では、構造異常を示すミトコンドリアが蓄積する（未発表データ）。また、脂肪細胞ではリソソーム異常により TP53 が顕著に増加する（細胞老化）。これにより、PGC-1 α 発現が低下しミトコンドリアバイオジェネシスが抑制され、ミトコンドリアの‘新規合成’ができず、マイトファジーによる‘品質管理’も低下するために、異常ミトコンドリアが蓄積すると考えられる。今後は、オートファジー機能低下とミトコンドリアバイオジェネシスの低下、さらにミトコンドリア量や機能の低下を高脂肪食摂取肥満症マウスにおいて、経時的に解析する必要があると思われる。

7. 展望

超高齢化社会となる我が国においては、老化に伴って発症するいわゆる生活習慣病の予防が喫緊の課題である。

肥満症マウスの脂肪組織ではリソソーム機能とミトコンドリア機能は密接に関連しており、肥満症脂肪組織のリソソーム機能破綻は、結果的にオートファジー機能障害によるマイトファジー不全を引き起こす。同時に、TP53 誘導性 *Pgc-1 α* 発現抑制を介したミトコンドリアバイオジェネシス低下が生じる。これらが相互作用することにより vicious cycle が形成され、結果的にマイトファジー不全によるミトコンドリア蓄積よりもミトコンドリアバイオジェネシス低下が上回り、ミトコンドリア量および機能が低下すると考えられる（図3）。さらにはリソソーム機能破綻を起点として、細胞老化様フェノタイプの亢進、インフラマソーム活性化による炎症反応惹起、PLIN1 分解による脂質代謝異常などが生じ、これらの異常が絡み合って肥満症病態亢進につながると考

えられる（図3）。今後はヒトの脂肪組織を解析して、同様の病態が観察されるのか検討する必要がある。最後に、オートファジーやリソソーム機能は新規肥満症治療法の開発や新規肥満症バイオマーカーの探索にとって、重要なターゲットになると期待される。

参考文献

1. Kolditz C-I and Langin D. Adipose tissue lipolysis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 13: 377-381, 2010.
2. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech* 5: 588-594, 2012.
3. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 11: 85-97, 2011.
4. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 451: 1069-1075, 2008.
5. Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing. *The EMBO Journal* 19: 5720-5728, 2000.
6. Mizushima N, Yoshimori T, and Levine B. *Methods in mammalian autophagy research*. Cell 140: 313-326, 2010.
7. Ezaki J, Matsumoto N, Takeda-Ezaki M, et al. Liver autophagy contributes to the maintenance of blood glucose and amino acid levels. *Autophagy* 7: 727-736, 2011.
8. Komatsu M, Waguri S, Chiba T, et al. Loss of

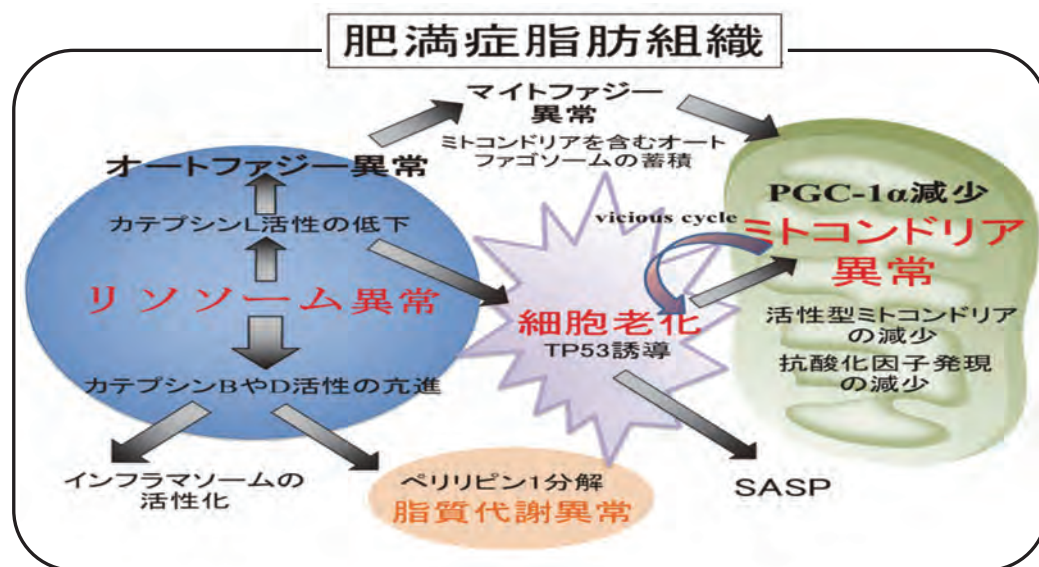


図3. リソソーム・ミトコンドリア機能異常による脂肪細胞の質の制御

肥満症脂肪組織ではないリソソーム内加水分解酵素であるカテプシン異常を起因としたオートファジー障害が生じ、マイトファジーが低下する。また細胞老化やペリリピン1異常分解を起因とした脂質代謝異常などがみられ、肥満症病態進展に寄与すると考えられる。

- autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature* 441: 880-884, 2006.
9. Scherz-Shouval R and Elazar Z. ROS, mitochondria and the regulation of autophagy. *Trends Cell Biol* 17: 422-427, 2007.
 10. Altshuler-Keylin S, Shinoda K, Hasegawa Y, et al. Beige Adipocyte Maintenance Is Regulated by Autophagy-Induced Mitochondrial Clearance. *Cell Metab* 24: 402-419, 2016.
 11. Rabinowitz D, Joshua. and White E. Autophagy and Metabolism. *Science* 330: 1344-1348, 2010.
 12. Ebato C, Uchida T, Arakawa M, et al. Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of beta cell mass in response to high-fat diet. *Cell Metab* 8: 325-332, 2008.
 13. Singh R, Kaushik S, Wang Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature* 458: 1131-1135, 2009.
 14. Yang L, Li P, Fu S, et al. Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance. *Cell Metab* 11: 467-478, 2010.
 15. Singh R, Xiang Y, Wang Y, et al. Autophagy regulates adipose mass and differentiation in mice. *J Clin Invest* 119: 3329-3339, 2009.
 16. Ost A, Svensson K, Ruishalme I, et al. Attenuated mTOR signaling and enhanced autophagy in adipocytes from obese patients with type 2 diabetes. *Mol Med* 16: 235-246, 2010.
 17. Kovan J, Bluher M, Tarnowski T, et al. Altered autophagy in human adipose tissues in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 96: E268-277, 2011.
 18. Yoshizaki T, Kusunoki C, Kondo M, et al. Autophagy regulates inflammation in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 417: 352-357, 2012.
 19. Mikami K, Okita N, Tokunaga Y, et al. Autophagosomes accumulate in differentiated and hypertrophic adipocytes in a p53-independent manner. *Biochem Biophys Res Commun* 427: 758-763, 2012.
 20. Mizunoe Y, Sudo Y, Okita N, et al. Involvement of lysosomal dysfunction in autophagosome accumulation and early pathologies in adipose tissue of obese mice. *Autophagy* 13: 642-653, 2017.
 21. Reiser J, Adair B, and Reinheckel T. Specialized roles for cysteine cathepsins in health and disease. *J Clin Invest* 120: 3421-3431, 2010.
 22. Wolfe DM, Lee JH, Kumar A, et al. Autophagy failure in Alzheimer's disease and the role of defective lysosomal acidification. *Eur J Neurosci* 37: 1949-1961, 2013.
 23. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med* 15: 1082-1087, 2009.
 24. Campisi J and d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8: 729-740, 2007.
 25. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 499: 97-101, 2013.
 26. Mizunoe Y, Kobayashi M, Hoshino S, et al. Cathepsin B overexpression induces degradation of perilipin 1 to cause lipid metabolism dysfunction in adipocytes. *Sci Rep* 10: 634, 2020.
 27. Gaidhu MP, Anthony NM, Patel P, et al. Dysregulation of lipolysis and lipid metabolism in visceral and subcutaneous adipocytes by high-fat diet: role of ATGL, HSL, and AMPK. *Am J Physiol Cell Physiol* 298: C961-971, 2010.
 28. Tansey J, T., Sztalryd C, Gruia-Gray J, et al. Perilipin ablation results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin production, and resistance to diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 6494-6499, 2001.
 29. Mizunoe Y, Kobayashi M, Tagawa R, et al. Association between Lysosomal Dysfunction and Obesity-Related Pathology: A Key Knowledge to Prevent Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci* 20, 2019.
 30. Patti ME and Corvera S. The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 31: 364-395, 2010.

Regulation of adipocyte quality by lysosomes and mitochondria

Yuhei Mizunoe, Masaki Kobayashi, Yoshikazu Higami, Hitoshi Shimano

Department of Internal Medicine (Endocrinology and Metabolism), Faculty of Medicine,
University of Tsukuba

Abstract

Autophagy is intracellular degradation system along with the ubiquitin-proteasome system and is important for maintaining cell homeostasis. Autophagy research has dramatically evolved since the discovery of the Atg (autophagy-related gene) gene, as represented by the 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine, and many autophagy-deficient mice have been created. Analysis of the phenotypes in autophagy-knockout mice have revealed that abnormalities in autophagy are involved in the development of various diseases such as cancer, diabetes, and neurodegenerative diseases. Thus, the effects of autophagy on various pathological conditions receives increasing attention. The author has focused on white adipose tissue (WAT) and analyzed the autophagy function in WAT. This review introduces autophagy function and mitochondrial function maintenance in obese WAT.

Keywords : Obesity, Adipose tissue, Lysosome, Mitochondria