

【学生優秀発表賞受賞記念文】

転写因子 PARIS は脂肪前駆細胞の分化を抑制し、細胞老化を促進する

八谷 一貴¹、野崎 優香¹、水之江 雄平¹、小林 正樹²、樋上 賀一^{1,3}

¹東京理科大学 薬学部生命創薬科学科 分子病理・代謝学研究室

²お茶の水女子大学 基幹研究院自然科学系

³東京理科大学 生命医科学研究所 生体運命制御部門

キーワード：白色脂肪組織、脂肪前駆細胞、ミトコンドリア、ZNF746、PGC-1 α

1. 転写因子 PARIS

Parkin interactive substrate (PARIS) は、家族性パーキンソン病の病原遺伝子である PARKIN の基質として神経細胞において同定された zinc finger 型の転写因子である^[1]。PARIS は通常、PINK1 によるリン酸化とそれに続く PARKIN によるユビキチン化を経てプロテアソームで分解され、そのタンパク質量が制御されている^[2]。しかし、様々な要因によって PARKIN の機能が低下すると、分解を受けられなかった PARIS は核に蓄積する^[1]。さらに蓄積した PARIS はミトコンドリア生合成のマスターレギュレーターである Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α) のプロモーター領域に結合し、その転写抑制を介してミトコンドリア生合成を低下させることにより、神経細胞死を引き起こすことが報告されている^[1]。

PARIS は、ミトコンドリア生合成という全ての真核細胞にとって重要な機能を抑制し、病態を引き起こす分子である。しかしながら、その働きは神経組織を除くほとんどの組織では明らかにされていない。そこで我々は、全身の複数の臓器で PARIS の発現を解析した。その結果、白色脂肪組織中の脂肪前駆細胞において PARIS の発現が顕著に高いことを見出した。本稿では脂肪前駆細胞と PARIS の関係について、現在までに我々が行った解析の結果から明らかになったことを報告する。

2. 白色脂肪組織 (White adipose tissue ; WAT)

WAT は皮下や内臓周囲に分布する結合組織であり、エネルギーの取り込み、貯蓄と放出を行うエネルギーの貯蔵庫として知られている。白色脂肪細胞は WAT の主要な構成細胞であり、その細胞体積の大部分を占める巨大な単胞性の脂肪滴をもつ。白色脂肪細胞は主に以下の3つの働きを担っている^[3]。

- 1) エネルギーの貯蔵；摂食時など生体内に余剰なエネルギーが存在するとき、血中から脂肪酸や糖を取り込み細胞内で脂肪酸を合成し、その脂肪滴に貯蔵する。
- 2) 脂肪酸の分解と放出；絶食時など、エネルギーが不足した際には白色脂肪細胞は脂肪酸を分解して血中に放出し、全身にエネルギーを供給する。

- 3) アディポカインの分泌；白色脂肪細胞はエネルギーを貯蔵するだけでなく、レプチンやアディポネクチンなど様々な生理活性物質を放出する内分泌細胞である。これらはアディポカインと総称され、全身のエネルギー代謝を調節し、インスリン感受性や食欲、炎症に関与する。

このように、WAT は全身のエネルギーバランスの制御において中心的な役割を担う臓器である。

3. 加齢や肥満と WAT の代謝制御

白色脂肪細胞は、分化能と自己複製能を備えた脂肪前駆細胞により供給される。加齢や肥満により脂肪前駆細胞の分化能が低下することが報告されている^[4]。これは、新たな脂肪細胞の供給が不足することに繋がり、脂肪組織全体のエネルギー貯蔵能の低下を引き起こす。さらに、加齢や肥満により脂肪細胞の肥大化が起こることが知られている^[5]。肥大化した脂肪細胞は炎症性サイトカインの分泌を盛んに行うようになり、インスリン抵抗性の獲得に寄与する。このような WAT の質の低下は、II 型糖尿病や慢性炎症疾患、異所性脂肪の蓄積などの病態を引き起こすことが知られている。

肥満に伴い WAT において PGC-1 α が減少することが報告されている^[6]。さらに我々の研究室では過去に、WAT における PGC-1 α の発現上昇を介したミトコンドリア生合成の亢進がカロリー制限に伴う代謝向上に寄与していることを見出した^[7]。このようなことから、WAT の代謝制御において PGC-1 α が重要な役割を担っている可能性が考えられる。

4. PARIS が脂肪前駆細胞の機能に与える影響

白色脂肪組織から脂肪前駆細胞を単離し、PARIS のタンパク質量を解析した結果、健常マウスと比較し、加齢・肥満マウスの脂肪前駆細胞では PARIS が増加していた。このことから我々は、加齢や肥満に伴う脂肪組織の質の低下には脂肪前駆細胞における PARIS によるミトコンドリア生合成の抑制が関与しているのではないかと考えた。そこで我々は、PARIS が増加した加齢や肥満時の脂肪前駆細胞を模倣するために、脂肪前駆細胞

胞としてよく知られている 3T3-L1 細胞にレトロウイルスを用いて PARIS を過剰発現する細胞 (PARIS OE 細胞) を作成し、解析した。その結果、PARIS OE 細胞では、神経細胞の報告と同様に、PGC-1 α の mRNA 量、mtDNA コピー数の低下に加え、酸素消費速度 (Oxygen Consumption Ratio ; OCR) やミトコンドリア膜電位が低下していた。それ故、脂肪前駆細胞においても神経細胞同様に、過剰な PARIS によってミトコンドリアが質・量ともに低下することが示唆された。さらに、PARIS OE 細胞に分化誘導処理を行ったところ、脂肪蓄積が顕著に抑制され、白色脂肪細胞分化に関与する因子である *Ppar γ* 、*Cebpa* の発現が低下した。また、PARIS OE 細胞では細胞周期が遅滞し、細胞老化マーカー遺伝子である *Cdkn1a*、*Cdkn2a* の発現が上昇するなど、細胞老化との関連も示唆された。

5. 今後の展望

今回の我々の研究から、加齢や肥満に伴い脂肪前駆細胞に蓄積した PARIS によって脂肪細胞分化不全が起こることが示唆された。この我々の知見は、加齢や肥満に伴い白色脂肪組織の質が低下するメカニズムの一端を明らかにしたものである。今後は加齢や肥満により PARIS が蓄積する機構や、PARIS により脂肪細胞分化が抑制される機構の解明など、さらに研究を重ねていきたい。

引用文献

1. Shin, J.H., Ko, H.S., Kang, H., *et al.* PARIS (ZNF746) repression of PGC-1 α contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. *Cell* 144: 689-702, 2011
2. Lee, Y., Stevens, D.A., Kang, *et al.* PINK1 Primes Parkin-Mediated Ubiquitination of PARIS in Dopaminergic Neuronal Survival. *Cell Rep* 18:918-932, 2017
3. Sakers, A., De Siqueira, M.K., Seale, P., *et al.* Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell* 185:419-446,2022
4. Hammarstedt, A., Gogg, S., Hedjazifar, S., *et al.* Impaired Adipogenesis and Dysfunctional Adipose Tissue in Human Hypertrophic Obesity. *Physiol Rev* 98:1911-1941, 2018
5. Hammarstedt, A., Graham, T. E., Kahn, B. B. Adipose tissue dysregulation and reduced insulin sensitivity in non-obese individuals with enlarged abdominal adipose cells. *Diabetol Metab Syndr* 4: 42, 2012
6. Kobayashi, M., Deguchi, Y., Nozaki, Y., *et al.* Contribution of PGC-1 α to Obesity- and Caloric Restriction-Related Physiological Changes in White Adipose Tissue. *Int J Mol Sci* 22:11, 2021
7. Fujii, N., Narita, T., Okita, N., *et al.* Sterol regulatory element-binding protein-1c orchestrates metabolic remodeling of white adipose tissue by caloric restriction. *Aging Cell* 16:508-517, 2017