

特別講演

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

企画 生化学・薬理学教室

平成31年1月21日 於 毛呂山キャンパス オルコスホール 1531教室

**飽和脂肪酸誘導インスリン抵抗性におけるスフィンゴ脂質代謝と
肥満関連因子 GPRC5B の役割**

金 然正

(国立研究開発法人理化学研究所 脳神経科学研究センター)

平成31年1月21日毛呂山キャンパスオルコスホール1531教室において生化学・薬理学教室企画による卒後教育委員会後援の学術集会を行いました。演者として国立研究開発法人理化学研究所脳神経科学研究センターの金然正先生をお招きし、飽和脂肪酸誘導インスリン抵抗性におけるスフィンゴ脂質代謝と肥満関連因子 GPRC5B の役割について以下の内容の講演を行なっていただきました。以下に講演の要旨を記します。

脂質は糖質と並びエネルギー源として必須の成分である。エネルギー代謝は、アドレナリンやインスリンなど多彩なホルモンの作用によって調節されているが、その全容はまだ明らかとなっていない。近年、ゲノムワイド相関解析から見出された肥満関連因子 GPRC5B 遺伝子の欠損マウスを作製¹⁾、代謝とインスリン抵抗性を結びつける細胞メカニズムの解明を目的に研究を行った。

GPRC5B は一次構造のアラインメントによりクラスCに属する G タンパク質共役受容体として分類されているが、リガンドやその分子機能は三量体 G タンパク質に共役するかどうかも含めて未だ明らかになっていない。肥満において、GPRC5B 遺伝子の 50 kb 上流領域に 21 kb 欠失のコピー数多型が報告されている。GPRC5B 欠損マウスは高脂肪食負荷による体重と体脂肪率の増加が抑制され、肥満によるマクロファージの脂肪組織への浸潤と慢性炎症が著しく緩和され、耐糖能及びインスリン耐性が改善された。GPRC5B の遺伝子発現は中枢神経系に豊富であるが、GPRC5B 欠損マウスの摂食行動に異常は見られなかった。褐色脂肪細胞においても GPRC5B は発現しており、GPRC5B 欠損マウスは高いエネルギー消費が見られた。GPRC5B が代謝シテム制御に関わることが明らかとされた²⁾。

肥満による慢性炎症は脂肪組織や肝臓におけるインスリン抵抗性の主因である。GPRC5B タンパク質複合体の研究により、GPRC5B が src-family kinase の Fyn を動員 (recruit)

することを明らかとした。GPRC5B による Fyn の動員は SH2 ドメインを介するため、GPRC5B のチロシンリン酸化が重要である。Fyn を動員しない GPRC5B の変異体を作製し解析した結果、GPRC5B が動員する Fyn は脂質ラフトに局限したチロシンリン酸化を亢進し、転写因子 NF- κ B を活性化することが明らかとされた。Fyn を動員する GPRC5B 機能が、NF- κ B を主軸とする慢性炎症の進行に極めて重要であることが示唆された^{2,3)}。

一方、スフィンゴミエリン合成酵素 2 (SMS2) 欠損マウスにおいては、高脂肪食負荷による肥満を緩和することと、NF- κ B 依存的脂肪組織慢性炎症の緩和など、GPRC5B 欠損マウスと酷似する代謝表現型を示していた。このことから、両者のタンパク質相互作用が予想された。興味深いことに、飽和脂肪酸負荷において GPRC5B と SMS2 の相互作用は亢進に伴う SMS2 チロシンリン酸化の促進が見られた。SMS2 リン酸化の意義を明らかにするために、チロシン残基のリン酸化類似体を作製した結果、チロシンリン酸化は SMS2 の安定性を増大することが明らかとなった⁴⁾。

飽和脂肪酸負荷は肝臓、骨格筋、脂肪細胞において細胞自律性 (cell autonomous) を主体とするインスリン抵抗性の代表的なモデルであり、飽和脂肪酸負荷による細胞膜セラミド蓄積がインスリン抵抗性の主因として知られている。セラミドはスフィンゴ脂質代謝の中間代謝物であり、スフィンゴミエリンに変換され、脂質ラフトの構成成分となる。SMS はホスファチジルコリンのホスホコリンをセラミドに転移し、スフィンゴミエリンを合成する。その際に強力な生理活性脂質であるジアシルグリセロールが活性産物として産生される。SMS2 欠損細胞では、パルミチン酸負荷条件下において著しいセラミドの蓄積が見られるが、インスリンシグナルにはほとんど影響が見られなかった。この結果は、インスリン抵抗性において、セラミドからスフィンゴミエリンへの変換が必須であることを示唆する。

これらの研究結果から、GPRC5B を中心としたタンパク質相互作用が、脂質ラフトに局限した SMS2 のチロシンリン酸化を促進させ、酵素安定性を亢進することによる細胞膜リン脂質の再編成がインスリン抵抗性の惹起に極めて重要であることが示唆された⁴⁾。

この研究の結果から、GPRC5B および SMS2 は 2 型糖尿病の治療に向けた重要標的である可能性が提示された。今後、GPRC5B のアゴニスト及び拮抗薬の開発を進めていきたい。

引用文献

- 1) Takamitsu Sano*, Yeon-Jeong Kim*, Eriko Oshima, Chika Shimizu, Hiroshi Kiyonari, Takaya Abe, Hideyoshi Higashi, Kazuyuki Yamada, Yoshio Hirabayashi. Comparative characterization of GPRC5B and GPRC5C LacZ knockin mice; behavioral abnormalities in GPRC5B-deficient mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2011; 412: 460-5. *These authors are contributed equally.
- 2) Yeon-Jeong Kim, Takamitsu Sano, Takuji Nabetani, Yoshimi Asano, Yoshio Hirabayashi. GPRC5B activates obesity-associated inflammatory signaling in adipocytes. *Science Signaling* 2012; 5(251): ra85.
- 3) Yeon-Jeong Kim, Yoshio Hirabayashi. Caveolin-1 prevents palmitate-induced NF- κ B signaling by inhibiting GPRC5B-phosphorylation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2018; 503: 2673-7.
- 4) Yeon-Jeong Kim, Peter Greimel, Yoshio Hirabayashi. GPRC5B-Mediated Sphingomyelin Synthase 2 Phosphorylation Plays a Critical Role in Insulin Resistance. *iScience* 2018; 8: 250-66.

文責 魚住尚紀（生化学）吉川圭介（薬理学）