

特別講演

主催 医学部 薬理学教室

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

平成24年3月23日 於 基礎医学棟1階 第一講堂

脂肪センサー GPR120 が食事性肥満の原因遺伝子であることの発見

平澤 明

(京都大学大学院 薬学研究科 ゲノム創薬科学分野)

多数の参加者のもと、平成24年3月23日に基礎医学棟一階第一講堂に於いて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。演者として京都大学大学院薬学研究科ゲノム創薬科学分野・准教授平澤明先生をお招きし、食餌性肥満の発症メカニズムについて以下の内容の講演を行なっていただきました。

肥満及び肥満に伴う様々な代謝異常(脂肪肝、糖尿病など)が世界的に大きな健康上の問題となっている。なかでも、食生活が高カロリー／高脂肪食であることに起因する食餌性肥満には大きく遺伝的要因が関連すると考えられている。栄養素として不可欠な物質である遊離脂肪酸(FFAs)は、多くの細胞機能の調節にも関与していることが知られていた。近年、ゲノム解析研究の成果を元にしたオーファンGタンパク結合受容体(GPCR)のリガンド探索の結果、代謝制御に重要な役割を果たす遊離脂肪酸受容体ファミリーとして、長鎖脂肪酸に対するGPR40、GPR120、中鎖脂肪酸に対するGPR84、短鎖脂肪酸に対するGPR41、GPR43などの存在が明らかになり、生理機能の解明が進められつつある状況である。我々は、オーファン受容体のリガンド探索からGPR120が長鎖不飽和脂肪酸に対する受容体であることを発見し、脂肪細胞、腸管における発現、機能することを見出した。さらに詳細な生理機能の解明のため、1) GPR120に対して特異性を持つ化合物の探索と構造活性相関の解析、2) 遺伝子改変動物を用いた生理機能の解明とヒトでのSNPs解析を行った。

1) GPR120と脂肪酸との相互作用を確実に証明するため、蛍光リガンドとフローサイトメータを組み合わせ用いたリガンドと受容体の相互作用解析法を確立し、GPR40、GPR120がともに長鎖脂肪酸と相互作用することを確認した。また、活性化型ロドプシンの立体構造を元にGPR120のホモロジーモデルを作成し、リ

ガンド候補化合物との相互作用エネルギーを予測できる系を構築した。このGPR120の立体構造から予測されるリガンドとの相互作用アミノ酸残基R99に変異を導入したところ、リガンド刺激による細胞内 Ca^{2+} シグナル伝達が喪失していたことからこのモデルの正しさが検証された。これらの情報を元に化合物スクリーニングを行い、GPR120に対する選択的アゴニストとしてNCG21の開発に成功し、また天然物由来のgrifolic acidがGPR120に対する部分アゴニストであることを見出した。

2) GPR120のノックアウトマウスでは脂肪細胞の肥大と脂肪組織重量の増加、体重の増加、脂肪肝、耐糖能異常の表現型が認められた。マイクロアレイおよび、脂肪酸組成の網羅的な解析の結果、脂肪組織における分化の抑制と脂肪合成の低下によってこの現象が引き起こされていることが明らかになった。上記の結論を踏まえ、フランスを中心とする欧州のゲノム解析センターと共同で、欧州の約2万人の肥満患者を対象とし、この脂肪酸センサー分子GPR120の肥満患者に於けるゲノム解析研究を行った。GPR120の一塩基多型(SNPs)解析の結果、ヨーロッパ人において1.3～3%見られるR270H型が、肥満と強く相関すること、R270H型受容体がりガンド刺激による細胞内 Ca^{2+} シグナル伝達が起こさないことを見出した。

以上の研究より、GPR120は脂肪酸のセンサーとして、食事性の肥満に強く関与することが、マウスとヒトの両方の実験結果から明確に示された。既に入手に成功しているGPR120選択的化合物を組み合わせることで、肥満を中心とする代謝疾患に対して、GPR120標的とした予防・治療薬へ応用展開が期待される。

(文責 淡路健雄)