

Hzf regulates C/EBP α mRNA translation during adipogenesis.

川岸裕幸 (老化機構研究部 代謝研究室)

生体にとって脂肪組織はエネルギー貯蔵を行うだけでなく、adipokine と総称される生理活性物質を分泌する極めて重要な内分泌器官として機能している。脂肪組織の機能に破綻が生じると、脂肪を含む末梢組織の insulin 感受性が低下し、2型糖尿病を引き起こす。近年、連鎖解析やマウスを用いた遺伝学的解析から複数の癌抑制タンパク質が 2型糖尿病の発症に関与することが示された。また、加齢に伴って生じる糖尿病にも癌抑制タンパク質が関与することが示唆されている。

我々は以前に癌抑制タンパク質 p53 の標的因子として RNA 結合タンパク質 Hzf を同定した (Suginoto *et al.*, 2006)。最近、Hzf が生体で脂肪組織に強く発現することを見出した。本研究では、脂肪細胞における Hzf タンパク質の役割について調べた。

【結果】

Hzf は培養細胞系において脂肪細胞の分化とともに発現が誘導された。Hzf をノックダウンすると、中性脂肪の蓄積と insulin によるグルコースの取り込みが顕著に阻害された (図 1 他)。Hzf ノックダウン細胞では脂肪細胞分化に必要な転写因子のうち、C/EBP α の発現が低下していた。Hzf 非存在下においても C/EBP α の mRNA は正常に誘導されていたが、C/EBP α mRNA の翻訳効率は著しく低下していた。EMSA および luciferase アッセイの結果から、Hzf は C/EBP α mRNA の 3'UTR 上に存在する特異的な配列に直接結合してその翻訳を正に制御することが示唆された。

Hzf ノックアウトマウスの epididymal, inguinal, subcutaneous 脂肪組織は野生型と比較して形態的な差は見られなかった。しかしながら、血中 adiponectin, leptin 濃度は野生型よりも顕著に低く、脂肪細胞の機能に異常があることが示唆された。さらに、Hzf ノックアウトマウスは野生型と比べ、明らかな insulin 抵抗性を示した (図 2)。

【考察】

Hzf は *in vitro* において脂肪細胞の分化に不可欠であることが示唆された。Hzf ノックアウトマウスでは脂肪組織に形態的な異常は認められなかったが、脂肪細胞の機能が低下していることが考えられた。Hzf ノックアウトマウスは 2型糖尿病と酷似した表現系を示しており、ヒトにおける病態の発症にも関連する可能性が考えられる。また Hzf 以外の癌抑制タンパク質も生体の insulin 感受性に影響を及ぼすことが強く示唆されており、今後そのメカニズムに関して検討を行う。

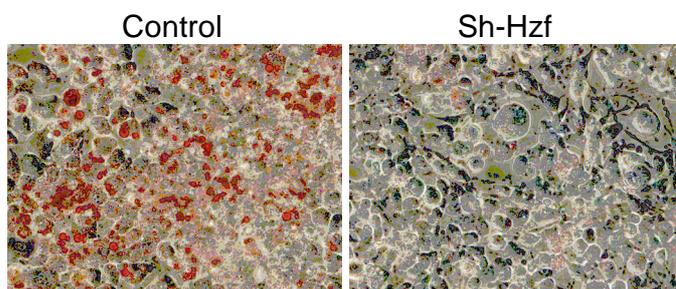


図 1. 3T3-L1 細胞において Hzf の発現を抑制し、脂肪分化実験を行った。7 日間分化誘導後に Oil Red O にて脂肪染色を行った。

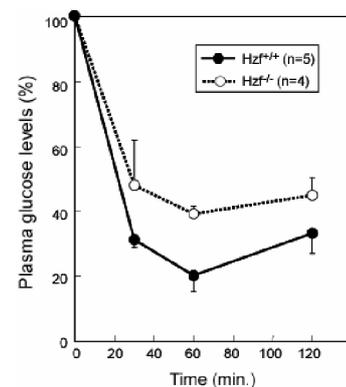


図 2. 野生型マウスと Hzf ノックアウトマウスを用い、insulin tolerance test を行った。