

核内受容体PPAR γ の生理作用

柳瀬, 敏彦
九州大学大学院医学系研究科病態制御内科 : 講師

<https://doi.org/10.15017/7238343>

出版情報 : 福岡医学雑誌. 90 (12), pp. 443-447, 1999-12-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :



解 説

核内受容体 PPAR γ の生理作用

九州大学大学院医学系研究科病態制御内科講師
柳 瀬 敏 彦

はじめに

近年、脂肪細胞の分化制御機構に関する研究の進展から PPAR γ という核内受容体が脂肪細胞の分化に必須の因子であることが明らかとなった。同時にインスリン抵抗性改善作用を有する新しいインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) 治療薬として現在、臨床投与されているチアゾリジン系薬剤 (TZD) が PPAR γ の活性化剤であることが判明し、PPAR γ はインスリン抵抗性機序の観点からも注目を集めている¹⁰⁾。一方、当初脂肪特異的発現を示すと考えられていた PPAR γ は肝臓、腸管、血液細胞など脂肪以外の組織にも種々の程度の発現を認めることから、脂肪外のその生理作用も次第に明らかになってきている。本稿では、主にインスリン抵抗性を含めた肥満の病態と PPAR γ の関連、血液細胞や大腸における PPAR γ を介したチアゾリジン誘導体の作用等について最近の知見を中心にわれわれの成績も含めて解説する。

1. PPAR γ の構造

Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) は、元来、ラット肝臓の細胞内小器官であるペロキシソームの増殖を促進するある種の化合物によって転写活性化能を獲得するリガンド不明の核内受容体として同定され、当初このタイプは PPAR α と命名された。PPAR γ は PPAR ファミリーのサブタイプの一つとして同定され、一つの遺伝子から異なるプロモーターの利用とスプライシングの違いにより PPAR γ 1, γ 2 という二つのアイソフォームが生じる。PPAR γ 2 は、PPAR γ 1 の N 端側に 30 アミノ酸が付加された構造を有する (図 1)¹⁰⁾¹¹⁾。PPAR γ の発現は脂肪特異性が比較的高いが、肝臓、小腸、脾臓、血液細胞、免疫細胞などにも発現を認める。ヒト PPAR γ 遺伝子は染色体 3p25 にマップされている。

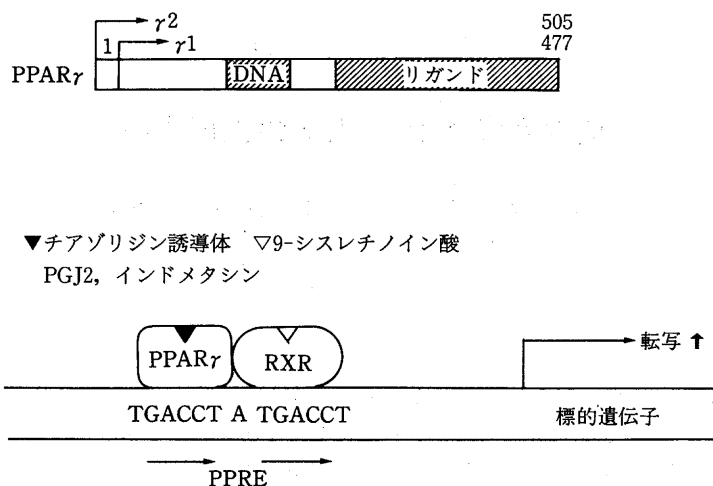
PPAR γ は脂肪分化過程の極めて早期に誘導されることならびに PPAR γ を NIH3T3 繊維芽細胞で強制発現させ、同時に PPAR γ の活性化剤 (後述のチアゾリジン誘導体) を添加すると脂肪細胞に分化することが証明され、PPAR γ は脂肪細胞の分化に必須の因子であることが明らかにされた⁸⁾。PPAR γ が脂肪分化のマスターレギュレーターであることは最近、PPAR γ ノックアウトマウスの成績からも実証された。PPAR γ は転写調節因子として作用するが、その際 9-cis retinoic acid を内因性リガンドとする別の核内受容体であるレチノイド X レセプター (RXR) とヘテロ二量体を形成して標的 DNA の応答配列に結合する (図 1)。RXR の特異的リガンドは PPAR γ 活性化剤との共存下ではお互いの作用が相乗的に増強されることが判明している。また、PPAR γ の内因性リガンドとして prostaglandin J2 (PGJ2) が判明している。

2. PPAR γ とインスリン抵抗性、糖尿病、肥満

インスリン抵抗性改善薬のチアゾリジン誘導体 (thiazolidinediones, TZD) が PPAR γ の外因性リガンドである

Toshihiko YANASE

Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University,
Fukuoka 812-8582

図1 ヒト PPAR γ の構造と PPAR γ による転写調節機構

ことが判明し、PPAR γ とインスリン感受性との関連が注目されている。現在、国内ではピオグリタゾン（武田）、エングリタゾン（ファイザー）、トログリタゾン（三共）の各種 TZD が開発され、現在トログリタゾンが抗糖尿病薬として臨床投薬が可能である。各種 TZD はその投与により、高血糖、高インスリン血症、および高中性脂肪血症の改善作用を認めるが、その機序としてインスリンによる脂肪組織や骨格筋での糖の取り込みや利用の促進、肝臓よりの糖の放出抑制等が関与する。TZD 投与による高中性脂肪血症の改善機序の一つは PPAR γ が標的遺伝子の lipoprotein lipase 遺伝子の転写活性を促進させることによる。しかしながら、PPAR γ 以降の TZD の細胞生物学的な作用機序については、現在のところインスリン抵抗性に関与すると考えられる標的遺伝子が同定されていないこともあり、不明である。

肥満や糖尿病におけるインスリン抵抗性の成因候補のひとつである tumor necrosis factor α (TNF- α) によって惹起されたインスリン抵抗性は TZD の投与により改善する。また、培養脂肪細胞系において TNF α は PPAR γ の発現を抑制することから、TNF α によるインスリン抵抗性発症機序に PPAR γ の発現低下が関与している可能性がある。一方、肥満遺伝子産物であるレプチンもインスリン抵抗性を惹起する可能性が指摘されているが、興味深いことに TZD は PPAR γ を介して脂肪細胞のレプチン (ob) 遺伝子の発現を抑制する。これらの事実も踏まえて、TZD 投与により脂肪重量はむしろ増加するにもかかわらず、インスリン抵抗性が改善される理由として、TZD 投与による脂肪細胞の小型化ならびにそれに伴う質的变化の重要性が指摘されている。すなわち、TZD による脂肪細胞の小型化により TNF- α 、レプチン、遊離脂肪酸等のインスリン抵抗性惹起候補物質の分泌が是正されることがインスリン抵抗性の改善につながるとの興味ある仮説が提唱されている³⁾ (図2)。

一般に肥満者ではインスリン抵抗性が存在し、肥満の軽減によりインスリン抵抗性が改善する。また、同じ肥満でもインスリン抵抗性は臨床的に皮下脂肪型肥満より内臓脂肪型肥満と密接に関連しており、生化学的にも内臓脂肪では皮下脂肪にくらべて、脂肪の合成も分解も亢進している。これまで述べてきたように、PPAR γ は adipogenic factor でありながら、一方ではインスリン抵抗性改善機序を媒介するキーファクターとみなされており、これら一見矛盾する PPAR γ の二つの側面が、肥満の病態とどのように関わっているのかは大変興味深い問題である。遺伝性の肥満マウスやわれわれの Zucker fatty ラットを用いた検討成績から脂肪組織における PPAR γ の発現量の変化が肥満の直接的成因である可能性は少ないようである⁷⁾。一方、ヒトにおいては皮下脂肪の PPAR γ 2 の発現量と body mass index (BMI) を指標とした肥満度に有意の正の相関が認められたとする成績もあるが、われわれが腹部皮下、腸間膜内臓脂肪を採取し同様の検討した範囲では、どちらの脂肪組織においても患者 BMI と PPAR γ 2 の

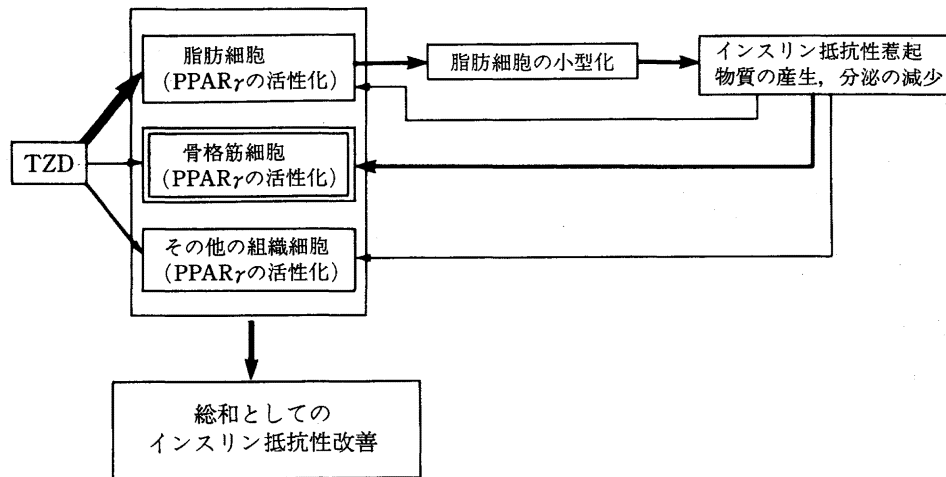


図2 チアゾリジン誘導体 (TZD) によるインスリン抵抗性改善機序 (仮説)
(文献・3に基づく)

発現には相関を認めなかった¹¹⁾。他のヒトを対象とした検討でも同様に否定的な成績が多く、一般的には肥満は脂肪組織の PPAR γ の発現量によって規定されるものではなさそうである。PPAR γ の量的変化ではなくむしろその遺伝的な質的变化、すなわち PPAR γ の変異によって脂肪細胞分化がさらに亢進し肥満をきたす可能性が最近報告された。すなわち PPAR γ 2 の Pro 115 Gln の変異が肥満者 121 人中 4 人に認められたことならびに実際にその変異 PPAR γ が *in vitro* の系で野生型よりも高い脂肪細胞分化活性を示したことから、肥満症の一つの成因として PPAR γ 遺伝子変異が関与することが明らかになった⁴⁾。

最も主要な糖とりこみ組織としてインスリン感受性を規定する骨格筋については、PPAR γ の発現がほとんど認められないことから、TZD のインスリン抵抗性改善作用に骨格筋が関与するとしても、脂肪組織からのサイトカインの分泌抑制を介した間接的な効果とする考え方が、現時点では一般的である。しかしながら、大変興味深いことに脂肪萎縮性モデルマウスでも TZD によるインスリン抵抗性改善作用が認められることから TZD には脂肪非依存性の作用機構もあると考えられ、今後の興味ある研究課題である。

3. PPAR γ と動脈硬化

TZD が単球系細胞への分化誘導作用を有することが Evans ら⁹⁾ また独立にわれわれによっても報告された¹⁾。単球細胞がスカベンジャー受容体を介して酸化 LDL 等の変性 LDL をとりこんで泡沫化する現象は初期動脈硬化巣の形成に重要なイベントであるが、TZD 投与は CD36 というスカベンジャー受容体の発現をも誘導するため単球細胞の泡沫化をひきおこしやすく atherogenic である可能性が示唆されている⁹⁾。実際、動脈硬化巣には PPAR γ の高発現が確認されている。しかしながら一方では、TZD が活性化マクロファージからの炎症性サイトカインの産生を抑制する成績も報告されており、TZD と動脈硬化との関連については今後のさらなる検討が必要である。

4. PPAR γ と血液細胞

PPAR γ の発現は末梢白血球や HL60 (human APL cell line), K562 (human CML cell line) などの血液細胞株にも認められることから、白血病細胞 HL60 並びに K562 におけるその生理的意義を PPAR γ 活性化剤である TZD 並びに PPAR γ の heterodimer パートナーである RXR ligand を用いて検討した¹²⁾。その結果、TZD は、両細胞の増殖を抑制し、その機序の一部はアポトーシスの誘導によることが明らかになった。また、TZD はこれら白血病

細胞の分化にも影響し、HL60 細胞を先に述べたように単球系細胞へと分化させる一方¹⁾、K562 細胞の erythroid 形質の発現を抑制した²⁾。これら TZD の効果は RXR ligand の同時添加により増強され、PPAR γ : RXR を介した作用機構が示唆された¹⁾²⁾。これらの現象は臨床的に TZD を投与した際に時として認められる血球減少症の機序を一部説明しうるかもしれない。現在、白血病治療に関して all-trans retinoic acid (ATRA) による急性前骨髄性白血病 (APL) に対する顆粒球系細胞への分化誘導療法が脚光を浴びている。ヒト APL cell line の HL60 において TZD と RXR ligand の併用により単球系細胞への分化を認めたが、顆粒球系への分化は認めなかったことから APL への臨床応用は困難と考えられる。また、TZD は骨髄間葉系細胞を脂肪細胞に分化させるが、実際、動物に TZD を投与すると脂肪髄を認めるとの報告もあり、in vivo における投与は慎重であらねばならない。

5. PPAR γ と大腸癌

PPAR γ は大腸にも比較的高発現を認めるが、ある種のマウスへの TZD 投与により大腸ポリープや大腸癌の発生を誘発したとのショッキングな報告がなされた⁵⁾。しかしながら一方では、数種のヒト大腸癌細胞株をもちいた実験では TZD はむしろそれらの細胞増殖を抑制し、ヌードマウスへ移植された腫瘍株の増殖も抑制することが報告されており、見解の一致をみていない⁶⁾。

おわりに

PPAR γ と TZD に関する知見は当初の脂肪分化や肥満の領域を超え、本稿では紹介しきれなかった研究成績も含め、様々な領域で新しい知見が集積されつつある。治療的な側面では TZD は抗糖尿病薬としてのみでなく、脂肪分化誘導作用に着目して liposarcoma への治療応用の可能性も示唆されている。現在までに発見されている多くの核内受容体はリガンド不明のオーファンレセプターであるが、ひとつのリガンドが同定されると新薬としての臨床応用をはじめその研究は飛躍的な発展を見る可能性を秘めており、PPAR γ はその好例と言える。今後、この分野の益々の発展を期待したい。

文 献

- 1) Hirase N, Yanase T, Mu Yi, Muta K, Umemura T, Takayanagi R and Nawata H: Thiazolidinedione induces apoptosis and monocytic differentiation in the promyelocytic leukemia cell line HL60. *Oncology* 57: 17-26, 1999.
- 2) Hirase N, Yanase T, Mu Yi, Muta K, Umemura T, Takayanagi R and Nawata H: Thiazolidinedione suppresses the expression of erythroid phenotype in erythroleukemia cell line K562. *Leukemia Research* in press.
- 3) Okuno A, Tatemoto H, Tobe K, Ueki K, Mori Y, Iwamoto K, Umesono K, Akanuma Y, Fujiwara T, Horikoshi H, Yazaki Y and Kadowaki T: Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest* 101: 1354-1361, 1998.
- 4) Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W and Kahn CR: Obesity associated with a mutation in a genetic regulation of adipocyte differentiation. *N Engl J Med* 339: 953-959, 1998.
- 5) Saez E, Tontonoz P, Nelson MC, Alvarez JGA, Ming UT, Baird SM, Thomazy VA and Evans RM: Activators of the nuclear receptor PPAR γ enhance colon polyp formation. *Nature Medicine* 4: 1058-1061, 1998.
- 6) Sarraf P, Mueller E, Jones D, King FJ, DeAngelo DJ, Partridge JB, Holden SA, Chen LB, Singer S, Fletcher C and Spiegelman BM: Differentiation and reversal of malignant changes in colon cancer through PPAR γ . *Nature Medicine* 4: 1046-1052, 1998.
- 7) Shimoiike T, Yanase T, Umeda F, Ichino I, Takayanagi R and Nawata H: Subcutaneous or visceral adipose tissue expression of the PPAR γ gene is not altered in the fatty (fa/fa) Zucker rat. *Metabolism* 47: 1494-1498, 1998.
- 8) Tontonoz P, Hu E and Spiegelman BM: Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a

lipid-activated transcription factor. Cell 79: 1147-1156, 1994.

9) Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JGA, Thomazy VA and Evans RM: PPAR γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. Cell. 93: 241-252, 1998.

10) 柳瀬敏彦, 名和田 新: PPAR γ と肥満 内分泌・糖尿病科 7: 249-255, 1998.

11) Yanase T, Yashiro T, Takitani K, Kato S, Taniguchi S, Takayanagi R and Nawata H: Differential expression of PPAR γ 1 and γ 2 isoforms in human adipose tissue. Biochem Biophys Res Commun 233: 320-324, 1997.