

公益財団法人 セコム科学技術振興財団
研究成果報告書

研究課題名

亜鉛によるメタボとロコモの予防：亜鉛シグナルの理解による安心で安全な社会を目指して

Prevention of Metabolic Syndrome and Locomotive Syndrome with Zinc: Toward a Safe and Secure
Society through Understanding Zinc Signaling

研究期間

平成30年 10月 ～ 令和4年 9月

報告年月

令和4年 12月

研究代表者

群馬大学 生体調節研究所 分子糖代謝制御分野 教授

藤谷 与士夫

Laboratory of Developmental Biology and Metabolism, Professor
Yoshio Fujitani, MD, PhD

概 要

日本では、平均寿命と健康寿命の間の乖離があることが、大きな社会問題となっている。特に、要介護のリスクの要因となるロコモティブシンドロームは、骨や関節、筋肉など運動器の衰えが原因で、歩行や立ち座りなどの日常生活に障害を来たすことが知られている。また、中年期以降のメタボリックシンドローム（メタボ）が脳血管疾患による要介護の背景にあることが示唆されている。すなわち、ロコモやメタボを阻止することは、健康寿命の延伸を考える上で極めて重要であると考えられる。

これまでの解析により、亜鉛トランスポーターZIP13は、これを欠損するヒト(EDSSPD3)やマウスの研究結果から骨格筋や脂肪細胞の機能を制御することが明らかとなった。そこで本研究においては、「運動器やエネルギー代謝の制御に関わる ZIP13 の機能の失調が、ロコモやメタボの病態形成にどのように関与しているのか」、さらに「どのように ZIP13 の機能に介入することが、健康長寿の亢進につながるのか」の命題を解決することを目標とした。

これまでの研究で、全身の Zip13 遺伝子欠損マウス (Zip13-KO マウス) では、白色脂肪組織でのベージュ化が亢進することでメタボ改善効果があることが明らかになっているが、ZIP13 によるベージュ化抑制が脂肪細胞自律的に調節されているのかどうかは明らかではない。そこで、成熟脂肪細胞特異的な Zip13 欠損マウス (Zip13^{Adipo}-cKO) を作製して解析した。Zip13^{Adipo}-cKO マウスでは脂肪分解が亢進していること、脂質をより優先的に消費して肥満に抵抗性を示すことが判明し、脂質代謝において今までに確認されていない新たな ZIP13 の機能を見出した。さらに、Zip13^{Adipo}-cKO の脂肪組織では ZIP13 の結合蛋白質である Fth1 の発現量が増加すること、Fth1 の発現を抑制することによって Zip13^{Adipo}-cKO マウスにおける脂肪分解は低減したことから、脂肪分解の制御に新しい経路である ZIP13-Fth1 axis が関与することを見出した。

Zip13-KO マウスでは顕著な筋力低下と行動量低下を認めた。そこでこの原因を調べるために筋組織を採取し、RNAseq を行ったところ、筋発生・筋収縮・カルシウムシグナルが Zip13-KO マウスで減少することが判明した。そこで、Zip13 遺伝子をノックダウンしたマウス筋芽細胞株 C2C12 細胞 (Zip13-KD 細胞) や EDSSPD3 患者由来の iPS 細胞株を用いて骨格筋分化能を評価した結果、骨格筋への分化が顕著に抑制された。すなわち、ZIP13 を介する亜鉛シグナルは、骨格筋分化の促進に必要であることが示唆された。さらなる組織特異的な機能解析により、以上の骨格筋分化における異常は、MyoD 陽性の筋芽細胞における ZIP13 の役割というよりも、Pdgfra 陽性の間葉系細胞における ZIP13 の役割に起因することが明らかとなり、現在その詳細を解析している。

つぎにベージュ脂肪細胞分化誘導に関わる ZIP13 の下流シグナルについて解析した。ベージュ化が亢進した Zip13-KO 細胞では PIAS3 の蛋白質量の増加が観察され、同時に PIAS3 を欠損させることによりベージュ化の抑制が観察された。すなわち、ZIP13 は PIAS3 の蛋白質量を制御することにより前駆脂肪細胞からのベージュ化を誘導する「ZIP13-PIAS3 axis」の存在が示された。さらに、それぞれの分子内に、PIAS3 と ZIP13 との結合に重要な領域とアミノ酸残基を同定した。この情報に基づき PIAS3 と結合しないが亜鉛輸送能を保持する ZIP13 変異体を作製し、Zip13 欠損前駆脂肪細胞に導入して白色脂肪細胞のベージュ化を精査した結果、PIAS3 と結合能を示さない ZIP13 変異体は、野生型 ZIP13 のベージュ化抑制能が著しく低下することが判明した。すなわち、ZIP13 を介するベージュ化抑制には ZIP13 と PIAS3 との直接的な会合が必要であり、PIAS3 が ZIP13 の直接の下流分子である可能性が示された。現在、ZIP13 と PIAS3 との会合様式の詳細を解析している。