



# NewsLetter

自治医科大学地域医療オープン・ラボ

2014  
Sep  
特別号

## 「肥満に伴う脂肪組織の肥大や全身の代謝異常に関与する酵素」

ENPP2 contributes to adipose tissue expansion in diet-induced obesity

分子病態治療研究センター 分子病態研究部の西村 智教授らは、肥満に伴う脂肪組織の肥大や全身の代謝異常に、**リゾホスファチジン酸**を作る酵素である ENPP2（オートタキシン）が関わっていることを明らかにしました。ENPP2 は白色脂肪組織だけでなく、熱産生やエネルギー代謝に重要な褐色脂肪組織・骨格筋にも作用があり、糖代謝を制御していました。解析には新たに開発した二光子顕微鏡による生体分子イメージングを用いています。その研究成果が Diabetes 誌(2014 Jun 26. [Epub ahead of print])に報告されましたので、西村教授に研究の意義について伺いました。

### Q1. ENPP2 ってなに？

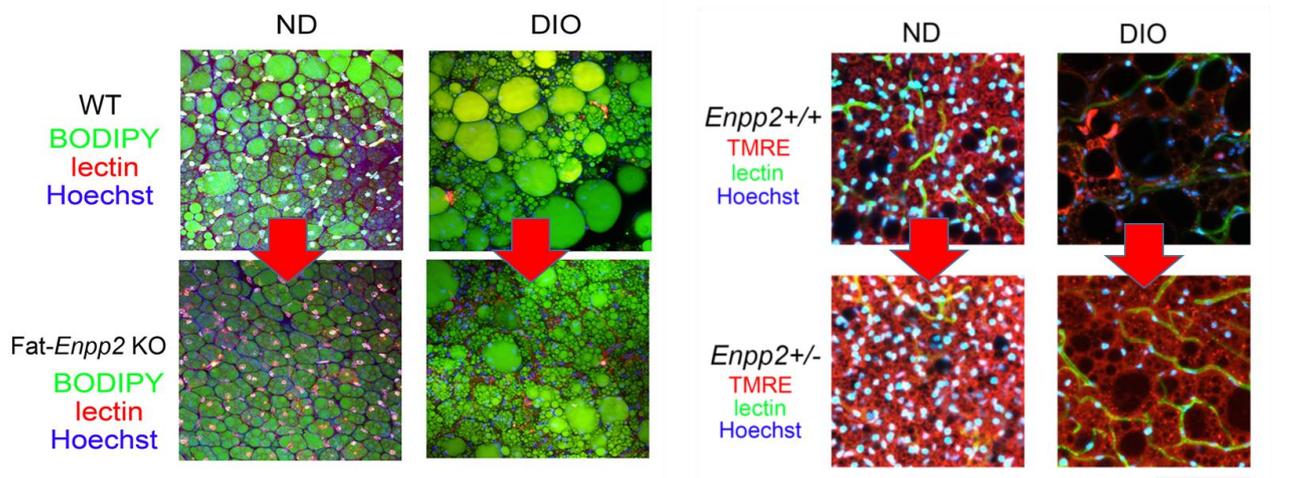
別名オートタキシンといい、癌細胞の遊走に重要な、つまり癌を呼び寄せる作用のある酵素として見つかりました。ENPP2 はリゾリン脂質という特殊な脂質（リゾホスファチジン酸）を作るだけでなく、ENPP2 自体も多くの作用があります。今回の研究で、ENPP2 の肥満に対する関わりが明らかになりました。

### Q2. ENPP2 ってどうやって解析するの？

ENPP2 は多くの臓器で発現が見られますが、脂肪組織、特に（前駆）脂肪細胞で多く作られています。そこで、ENPP2 の生体での作用を明らかにするために、ENPP2 の全身欠損マウス、脂肪細胞特異的欠損マウス、脂肪細胞特異的過剰発現マウス、の3種類を作成しました。ENPP2 ヘテロ欠損マウス、脂肪細胞特異的 ENPP2 欠損マウスでは高脂肪食に伴う肥満、脂肪組織増殖が抑えられており、「やせたマウス」ができました。さらに、体重の抑制に加えて、肥満に伴う糖尿病の著明な改善がみられました。さらに、いずれのマウスでも褐色脂肪組織の機能が改善しており、全身のエネルギー消費量が増加していました。（添付 PPTX 参照）

ENPP2 は直接インスリン作用を低下（阻害）させる他、脂肪細胞の分化・増殖にも関わっていました。これらの作用は、ENPP2 によって生合成される脂質の働きだけでは説明できず、ENPP2 の直接的な作用が考えられました。ENPP2 は新しい、「アディポカインのひとつ」かもしれません。

## 二光子分子イメージングによる褐色脂肪組織の形態・機能変化



脂肪組織特異的Enpp2欠損マウスでは肥満に伴う褐色脂肪組織の白色脂肪化が抑制され、全身の糖代謝が改善する。

赤:ミトコンドリア膜電位  
Enpp2ヘテロ欠損マウスではミトコンドリア膜電位が上昇しエネルギー消費・熱産生が増加する。

Enpp2 はマウス・ヒトにおいて白色・褐色脂肪組織の機能を制御している。

### Q3. ENPP2 ってヒトでも大事なの？

ここまではマウスの結果だけですが、さらに血清 ENPP2 値はヒトにおいてバイオマーカーとなる可能性が考えられています。検診受診者に対し、一般の検診項目に加え、ENPP2 の測定を行いました。ENPP2 と肥満度 (Body Mass Index)、腹囲、高分子量 Adipoectin 値には強い相関があり、肥満者では血清 ENPP2 の著明な低下がみられました。ENPP2 は動脈硬化を発症するまえ、比較的初期の全身の代謝異常を表します。なお、(これは未発表ですが)、ENPP2 をはかることで、症状に出ていない新たな癌を予知することもできそうです。