ライフサイエンス

# オートファジーと生活習慣病

生命機能研究科 細胞内膜動態研究室 · 医学系研究科 遺伝学教室

## 教授 吉森 保

Researchmap https://researchmap.jp/read0085516



#### 研究の概要

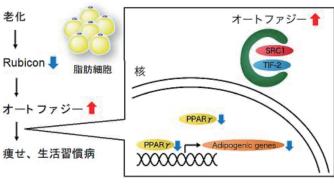
オートファジーは、細胞の恒常性の維持や多くの加齢性疾患の予防 において極めて重要な役割を果たす細胞内バルク分解システムである。 我々は、これまでに Rubicon というオートファジーを阻害する蛋白 質が、老化した組織で発現増強していることを明らかにしてきた。

最近の研究で、我々は、肝臓や腎臓などの多くの組織とは対照的に、 老齢のマウスの脂肪組織では Rubicon のレベルが低下し、オートファ ジー活性が増加していることを見出した。

脂肪細胞で Rubicon を抑制してオートファジーを過剰にしたマウス を作成したところ、このマウスは糖尿病や脂肪肝などの生活習慣病を 発症した。さらに、過剰なオートファジーは、脂肪細胞機能に重要な 働きのある SRC-1と TIF2という2つのタンパク質を分解し、減少させ ていることが判明した。これにより、脂肪細胞の分化や機能に重要な 働きをしている PPAR γの働きが弱まり、脂肪細胞の機能が低下して 生活習慣病を引き起こすと考えられる。

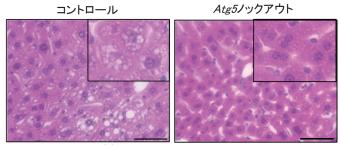
### 研究の意義と将来展望

我々は、Rubiconが基底レベルのオートファジーが過剰になること を防ぐことにより、脂肪細胞の機能と全身性の代謝の恒常性の適切な 維持に不可欠な役割を果たしていることを明らかにした。加齢に伴い 脂肪細胞の Rubicon が減少し、オートファジーが過剰になり、その結果、 脂肪細胞の機能が低下し、生活習慣病が引き起こされる。脂肪細胞に 対するオートファジー阻害が生活習慣病の新たな治療戦略となること が期待される。

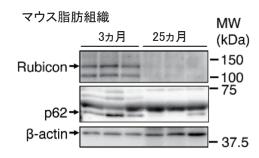


脂肪細胞の老化過程

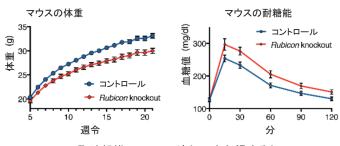
#### 18カ月齢マウスの肝臓



脂肪組織でオートファジーを抑制すると、 加齢性の脂肪肝が改善する



マウス脂肪組織でのRubiconレベルは、 加齢で減少する



脂肪組織でRubicon遺伝子を欠損すると、 痩せと耐糖能異常を示す

Yamamuro, Tadashi; Kawabata, Tsuyoshi; Fukuhara, Atsunori et al. Age-dependent loss of adipose Rubicon promotes metabolic disorders via excess autophagy. Nat Commun. 2020; 11(1): 4150. doi: 10.1038/s41467-020-17985-w
Nakamura, Shuhei; Oba, MMasaki; Suzuki, Mari et al. Suppression of autophagic activity by Rubicon is a signature of aging. Nat Commun. 2019; 10(1): 847. doi: 10.1038/s41467-019-08729-6

考 URL https://yoshimori-lab.com/

<mark>-ワード</mark> オートファジー、生活習慣病、老化、Rubicon、創薬