

皮膚の角化細胞からのシグナルが脂肪細胞の分化を制御する  
～皮膚からの簡便・安全な肥満治療法開発へ期待～

神戸大学バイオシグナル総合研究センターの上山健彦准教授と齋藤尚亮教授の研究グループは、表皮角化細胞から分泌されるタンパク質が、肥満に関与する皮膚の白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の分化を制御することを発見しました。

今後、このシグナルの制御による肥満治療法の開発や皮膚への処置による簡便な抗肥満薬の開発が期待されます。

この研究成果は米国時間 2019 年 7 月 24 日、米国および欧州研究皮膚科学会発行の学術誌 *Journal of Investigative Dermatology* にオンライン掲載されました。

以前より、脂肪細胞にはエネルギーを蓄え肥満に関与する白色脂肪細胞と、逆にエネルギーを消費し抗肥満作用のある褐色脂肪細胞の 2 つのタイプの脂肪細胞が存在することが分かっていました。近年、適切な処置により、白色脂肪細胞が褐色脂肪細胞に変化する現象（ブラウニング）が発見され、現代病でもある肥満（症）の治療法の一つとして有望視されています。

また、以前より皮膚（皮下）脂肪細胞から皮膚（表皮）角化細胞への分化促進シグナルが報告されていました。しかし、皮膚角化細胞から皮膚脂肪細胞への逆方向のシグナルの存在は、提唱はされてはいたものの確固たる報告はありませんでした（図 1 参照）。

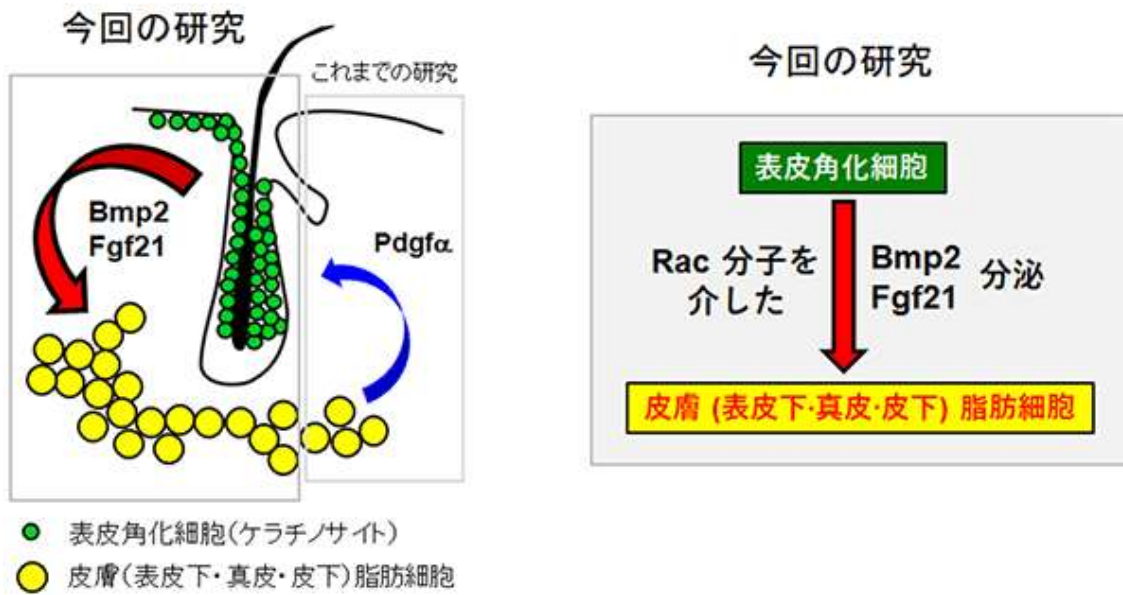


図 1：表皮と皮膚脂肪層間での双方向性傍分泌分化シグナル

本研究グループは、病気の原因を追究し治療法を開発するため、種々の遺伝子操作マウスを作製しています。このうち、皮膚の角化細胞でのみ Rac 分子が欠損するマウスが、著明に薄い皮膚（皮下）脂肪層を呈することを発見しました（図 2 参照）。

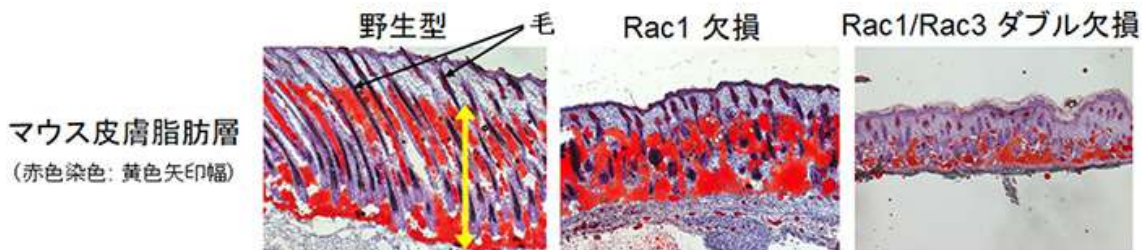


図 2：表皮特異的 Rac 分子欠損マウスは著明に薄い皮膚脂肪層を呈する

そこで本研究グループは、皮膚（表皮）角化細胞から皮膚脂肪細胞への分泌タンパク質による分化シグナルの存在を考え、上記欠損マウスの遺伝子の網羅的解析を行い野生型（正常）マウスと比較したところ、6つの増殖因子タンパク質が欠損マウスで顕著に低下していることを突きとめました。

これらの 6 増殖因子を脂肪前駆細胞に処置することでその効果を確認したところ、このうち BMP2 と FGF21 の同時処置のみが、白色脂肪細胞への分化を促進し、加えて、褐色脂肪細胞への分化を抑制することを発見しました。（図 1 参照）。

この **BMP2** と **FGF21** の効果は、ヒト由来の皮膚角化細胞の培養液により代用することが出来ました（即ち、ヒトの皮膚角化細胞から分泌される増殖因子タンパク質が、脂肪細胞の分化に関与することを証明しました）。以前より、**FGF21** が褐色脂肪細胞の分化を亢進することは知られていましたが、本研究で、**BMP2** には褐色脂肪細胞の分化抑制作用があることを発見しました。これはつまり、**BMP2** を抑制すれば、白色脂肪細胞の減少に加え、褐色脂肪細胞増加を導けるということを意味します。更に、**BMP2** と **FGF21** の同時処置が、ヒト皮膚から分離した線維芽細胞という脂肪前駆細胞を生み出す能力を有する多能性（多分化能性）細胞を脂肪細胞へ分化誘導することも明らかにしました。

今回の研究で、皮膚（表皮）角化細胞から皮膚脂肪細胞への従来の報告とは逆方向で、増殖因子タンパク質の傍分泌（パラクライン）機序による分化シグナル（**BMP2** と **FGF21** による）が存在することを証明し、表皮と皮膚（皮下）脂肪細胞間には、双方向性の傍分泌による分化シグナルが存在することを明らかにしました。更に、表皮から皮膚及び皮下脂肪層への分化シグナルの制御により、皮膚（皮下）脂肪細胞の種類／構成を変化させる可能性を示しました。

日文新聞发布全文

[http://www.kobe-u.ac.jp/research\\_at\\_kobe/NEWS/news/2019\\_07\\_25\\_01.html](http://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2019_07_25_01.html) )

文：JST 客观日本编辑部翻译整理