

# 特集にあたって

筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科 教授

島野 仁

10数年前にもPPARsの企画をした。当時は、PPARファミリーの作用臓器と脂質糖質代謝への役割から動脈硬化への作用が議論された。

ご承知のとおり現在この領域は、転写因子クロストークネットワーク、転写共因子、エピジェネティクス、メタボロームやオミクス解析と、概念と手法両面で目覚ましい進展があり、世界の理解は日々深化している。PPAR  $\alpha$  を巡ってもエネルギー代謝転写調節、炎症、臓器障害の知見がより深化した。そこで『The Lipid』の視点から今一度このVersatileなこの転写因子における脂質とさまざまな病態とのリンクを学ぶ必要があると思い本号を再企画した。各領域で第一線でご活躍の先生方にご執筆いただきこの場を借りて心より感謝申し上げます。

PPAR  $\alpha$  の作用を俯瞰してみると脂肪酸燃焼の活性化だけでなく、ケトン体生成や、体温維持や血糖維持にも重要であることが明らかになり、脂質代謝からより広くエネルギー代謝のキレギュレーターとしての広がりを見せている。作用機序でもさまざまな局面が加わった。抗肥満、抗糖尿病作用が期待される善玉アディポサイトカインの旗頭アディポネクチンの受容体シグナルにおいて、PPAR  $\alpha$  が作用の一端を担っており受容体構造の解明や小分子リガンドの発見から新規薬剤の開発が期待される(山内敏正先生、門脇孝先生らの稿)。燃焼活性化の機序として、脂肪酸分解酵素などを直接標的とするだけでなく、標的遺伝子のひとつであるFGF21の誘導、血中増加を介している側面も

明らかになった。このことはPPAR  $\alpha$  の発現組織だけでなくホルモンを介して脂肪組織など、FGF21受容体発現臓器、組織に作用が広がることを意味する(中川嘉先生、筆者らの稿)。脂肪酸燃焼系活性化をはじめとして、PPAR  $\alpha$  とFGF21の作用は似ているので、フィブレートやリガンドの効果は、PPAR  $\alpha$  の直接の作用とFGF21の間接作用の両面として捉える必要がある。栄養が足りているときは肝臓においてSREBP-1cとChREBPが協調して脂肪酸合成を行うように、PPAR  $\alpha$  とCREBH (CREB3L3)がお互いを活性化し合いながら飢餓応答を協調的に行っているようだ。

転写因子が遺伝子発現を誘導するには、ヒストン修飾やDNA脱メチル化によりクロマチンが開かないとシスエレメントにアクセスできない、作用できないと考えられていたエピジェネティック的ドグマが修正を必要としている。核内受容体はクロマチンが開くのを待つのでなく自ら開きにかかる。このことは、脂肪細胞分化におけるPPAR  $\gamma$  についても同様のことがいえるようだ。さらにエピジェネティックモデュレーターとしてのPPAR  $\alpha$  の新しい側面は、新生児へのメッセージとして母乳中の内在性の新規リガンドの存在が期待される(橋本貢士先生、小川佳宏先生らの稿)。

PPAR  $\alpha$  は従来のRXRだけでなく、心不全の際は新たなパートナーSirt1を介して代謝リモデリングに働くことが報告された(佐渡島純一先生の稿)。ストレス時における新たな核内受容体の作用機構として注目される。また臓器