

肥満における糖鎖の役割

—糖転移酵素 ST6GAL1は脂肪細胞の増殖を抑制する—

Suppression of obesity by glycosyltransferase ST6GAL1

大東文化大学大学院スポーツ・健康科学研究科准教授

理化学研究所グローバル研究クラスタ疾患糖鎖研究チーム

理化学研究所グローバル研究クラスタ疾患糖鎖研究チーム副チームリーダー

理化学研究所システム糖鎖生物学研究グループグループディレクター

蕪木 智子 *Tomoko Kaburagi*

木塚 康彦 *Yasuhiko Kizuka*

北爪しのぶ *Shinobu Kitazume*

谷口 直之 *Naoyuki Taniguchi*

Key words : α 2,6シアル酸, インテグリン- β 1, 3T3-L1細胞, DNAメチル化

▶ はじめに ◀

肥満は、糖尿病や高血圧など生活習慣病のリスク因子であるとともに、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease ; COPD) や喘息など慢性肺疾患についても関連性が指摘されている¹⁾²⁾。肥満では、脂肪細胞が増殖・肥大化することにより機能異常を起こし、それによって様々な疾患の発症が誘発されると考えられている。一方で、脂肪細胞はアディポネクチンをはじめとする様々な生理活性物質を分泌し、糖代謝や血圧など生体の機能調節に重要な役割を果たしている³⁾。これらのことから、脂肪細胞の正常機能および増殖・肥大化の分子生物学的メカニズムの解明は、肥満の予防・改善のみならず肥満関連疾患の治療法開発にもつながると期待されている。

▶ 糖鎖と肥満関連疾患との関係 ◀

本稿のもう1つのトピックである「糖鎖」は、もっとも豊富なタンパク質の翻訳後修飾として知られている。生体内の半分以上のタンパク質は糖鎖をもった状態で存在しており、多様な構造をもつ糖

鎖はタンパク質や細胞の機能調節において重要な役割を果たす⁴⁾。そして特定の糖鎖の増減は、がん、アルツハイマー病など様々な疾患の発症に関与することがわかってきており⁵⁾、肥満と関連の深い糖尿病や心血管疾患、脂質異常症などとの関連性も報告されている⁶⁾。糖鎖の多様な機能と肥満関連疾患との関わりを考えると、糖鎖が肥満そのものと関連している可能性が高いが、これまで特定の糖鎖と肥満との関係性についての報告はほとんどなかった。そこで我々は、肥満時の脂肪細胞でどのように糖鎖が変化し、それが脂肪細胞の増殖や肥大にどのような影響を与えるのかを明らかにするため、モデルマウスを用いて解析を行った。

マウス脂肪細胞における

▶ シアル酸転移酵素 ST6GAL1の ◀ 肥満に伴う変化

まず肥満時の糖鎖の変化を明らかにするため、高脂肪食を与えた肥満マウスの脂肪細胞を摘出し、糖転移酵素の発現量の変動を半網羅的に解析した。糖鎖の生合成に関わる約150の「糖転移酵素」遺伝子のうち、高脂肪食によってmRNAが変動するものを定量PCRによって探索した結果、