

## 骨のタンパク質が脂肪細胞のインスリン感受性を亢進させる分子メカニズムを解明

これまで歯科領域ではその臨床的特性から骨に関する研究が活発に行われてきました。さらに近年では口腔の健康とメタボリックシンドロームとの関連性が注目を集めています。

骨は身体を支持し運動機能を担うとともに、造血やミネラルの貯蔵庫としても重要な器官ですが、全身の糖・脂質代謝を活性化させる内分泌機能があることも知られています。この骨の内分泌機能を担うのが骨の中に含まれるタンパク質の1つであるオステオカルシン(OC)です。このOCはGlaタンパクであり、分子内に3か所のカルボキシル化される領域がありますが、ホルモンとしての機能を果たすのは低(無)カルボキシル化のOCで、我々はこれをGluOCと呼んでいます。

これまでの研究において、GluOCがマウス個体の糖・脂質代謝を活性化させることは数多く報告されてきましたが、その分子レベルでのメカニズムに関しては十分に解明されていませんでした。

しかし、今回の研究成果によってGluOCが脂肪細胞のインスリン感受性を亢進させるシグナル伝達経路を初めて明らかにしました。GluOCはその受容体であるGPRC6A<sup>\*1</sup>に結合すると、転写因子FoxO1の発現亢進に伴い、細胞-基質間接着タンパクの1つであるインテグリン $\alpha V \beta 3$ <sup>\*2</sup>の発現を亢進させます。このインテグリン $\alpha V \beta 3$ はインテグリンの中でも特に接着性糖タンパクと特異的に結合し、活性化することが知られ、脂肪細胞の細胞外環境の変化を受容することで、インスリンシグナリング<sup>\*3</sup>において重要な基質であるIRS1(インスリン受容体基質1)のユビキチン化<sup>\*4</sup>による分解が抑制されることにより、インスリン刺激による糖の取り込み能がGluOC非存在下と比較して亢進することが分かりました。同時に、GluOCはGPRC6Aを介して、GLUT1およびGLUT8などの細胞膜輸送にインスリン刺激を必要としないグルコーストランスポーター<sup>\*5</sup>の発現を亢進させ、インスリン非依存的に糖の取り込みを調節していることも分かりました。

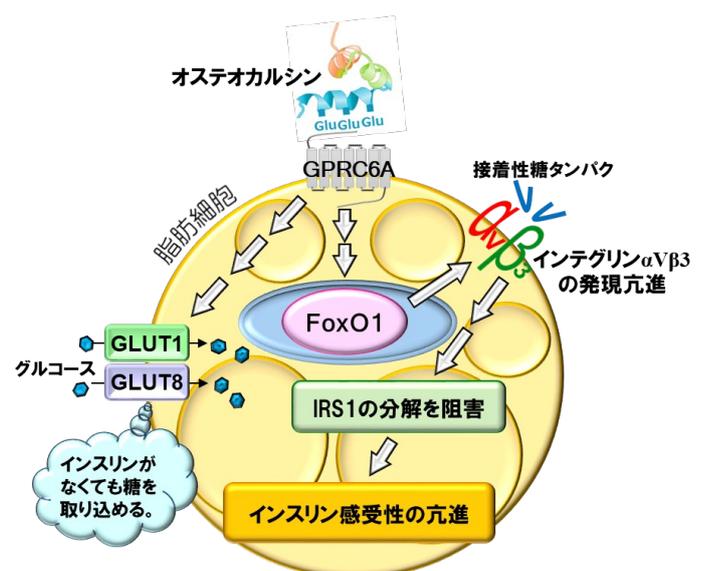
本研究成果は、2024年2月28日(水)(日本時間)に科学雑誌「Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research」(Elsevier)に掲載されました。

### 研究者からひとこと：

OCの作用の1つであるインスリン感受性亢進メカニズムを分子レベルで初めて明らかにすることができました。今回の研究成果によって、OCが脂肪細胞の細胞内イベントを調節しているだけでなく、細胞外環境からの情報を受容する経路を調節していることが分かりました。このことは、肥満がもたらす脂肪組織の線維化や炎症性細胞浸潤などの周囲環境への影響をOCが改善する可能性を有しており、新たな肥満・糖尿病の予防治療薬の開発につながればと思います。



大谷崇仁 講師



(概略図)

GluOCによる脂肪細胞のインスリン感受性亢進機構

## 【論文情報】

タイトル: The role of adhesion molecules in osteocalcin-induced effects on glucose and lipid metabolism in adipocytes

著者名: Takahito Otani, Akiko Mizokami, Hiroshi Takeuchi, Tetsuichiro Inai, Masato Hirata

掲載誌: Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research (Elsevier)

DOI: 10.1016/j.bbamcr.2024.119701

## 【用語の説明】

### ※1 GPRC6A

Gタンパク共役型受容体で、GluOCの受容体の1つとして知られている。GluOCが脂肪細胞にもたらすさまざまな細胞内イベント(脂肪の分解やアディポネクチンの発現亢進など)はいずれもこの受容体を介して引き起こされていることを我々はこれまで明らかにしてきた。

### ※2 インテグリン $\alpha V\beta 3$

インテグリンは $\alpha$ サブユニットと $\beta$ サブユニットのヘテロダイマーで構成される。 $\alpha$ サブユニットは18種類、 $\beta$ サブユニットは8種類が同定され、両者の組合せから計24種類のインテグリン受容体が知られている。その中でもインテグリン $\alpha V\beta 3$ はフィブロネクチンやビトロネクチンなどの接着性糖タンパクと特異的に結合するとともに、受容体としても働き、様々な細胞内イベントを引き起こす。

### ※3 インスリンシグナリング

インスリンがインスリン受容体に結合することで活性化する一連のシグナル伝達経路のことである。このシグナルを仲介する代表的なものにIRS1やAkt(キナーゼ)などがあり、基本的にそれらのリン酸化の亢進がシグナルの活性化を意味する。

### ※4 ユビキチン化

細胞内の多くのタンパクにみられるユビキチンリガーゼを介したユビキチンによるタンパク修飾のことである。ユビキチン化されたタンパクはタンパク分解酵素複合体であるプロテアソームに認識され、加水分解される。このシステムをユビキチン・プロテアソーム系と呼ぶ。

### ※5 グルコーストランスポーター(GLUT)

グルコースを細胞内へ取り込む担体であり、14種類のアイソフォームが同定されている。特にGLUT4はインスリンシグナリングの活性化により、その局在が細胞質から細胞膜へ移行することで糖を細胞内に取り込むことができる。

## 【研究助成】

本研究は、科学研究費補助金(18K17021, 17H01595, 17K19766, 20H03854)および中富健康科学振興財団研究助成金の支援を受けて行われました。

## 【研究に関するお問い合わせ】

福岡歯科大学 生体構造学講座 機能構造学分野 講師 大谷 崇仁

TEL : 092-801-0425

Email : otani@fdcnet.ac.jp

## 【報道に関するお問い合わせ】

福岡歯科大学 企画課企画広報係

TEL : 092-801-0420(内線:1508)

Email : kouhou@fdcnet.ac.jp