

生物にとってエネルギーは不可欠で、その枯渇は死を意味する。逆に、過剰なエネルギーは肥満を引き起こし、さまざまな疾患の原因にもなる。そのため、生物には体全体のエネルギーの蓄積と消費のバランスを調整する機能が備わっているはずである。しかし、その仕組みは複雑で、よく分かっていなかった。そうした中、理研脳科学総合研究センター 神経膜機能研究チームの平林義雄チームリーダー（TL）は2012年、GPCR5Bというタンパク質がエネルギー代謝に関わることを発見。GPCR5Bは、細胞膜の“脂質ラフト”と呼ばれる領域にあった（タイトル図）。従来、脂質ラフトは細胞の内と外をつなぐ情報伝達の間と考えられてきたが、今回の発見により、体全体のエネルギー代謝の制御にも深く関わっていることが明らかとなった。脂質ラフトがつかさどる巧妙な生命の仕組みを見ていこう。

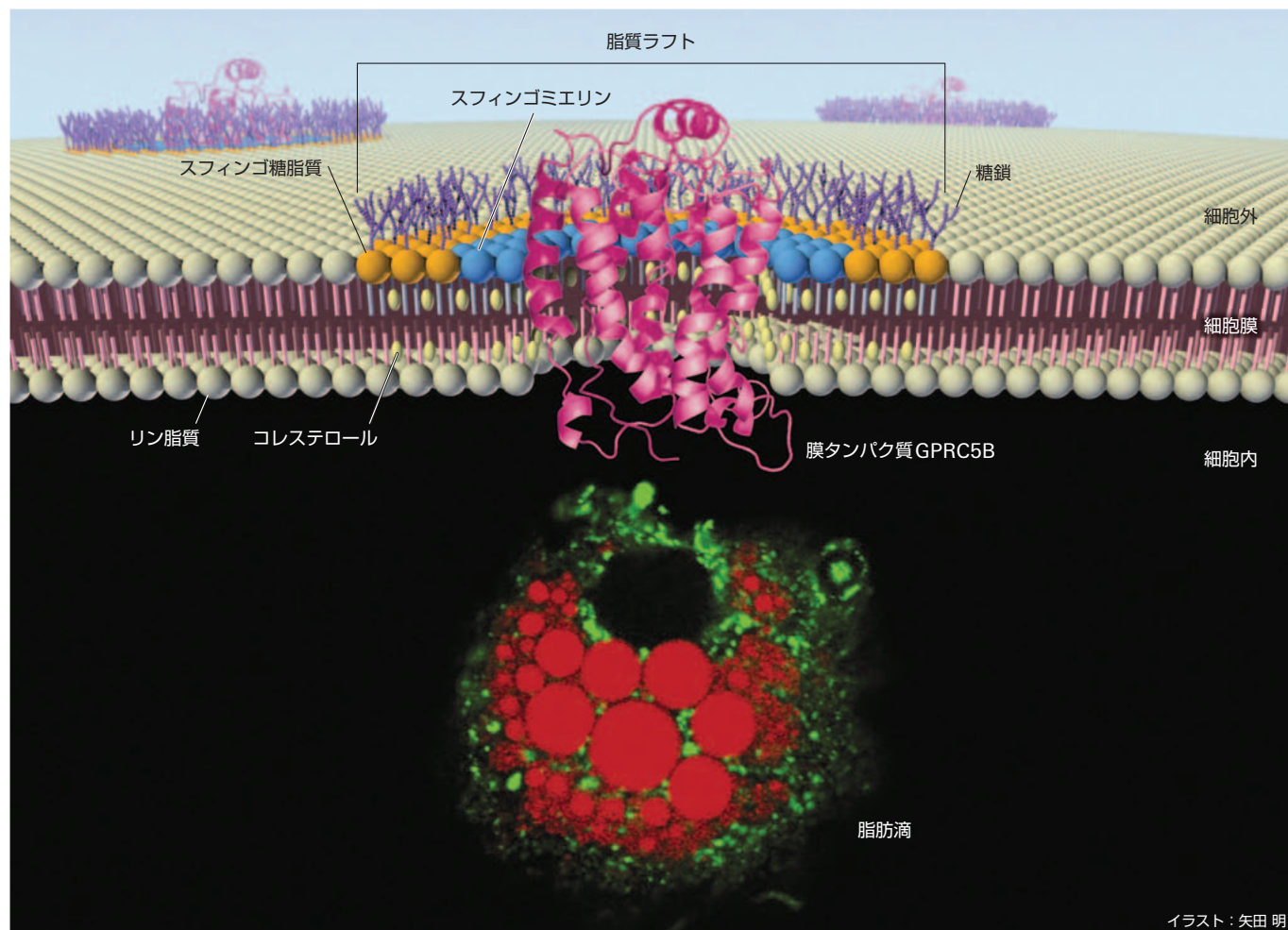
脂質ラフトから生命の根源に迫る

高脂肪食をたくさん食べても太らない——この言葉に、興味をそそられる人も多いだろう。「私たちは、細胞膜に存在するGPCR5Bというタンパク質がエネルギー代謝に関係していることを明らかに

しました。そのタンパク質を持たないマウスは、高脂肪食をたくさん与えても太らないのです」と平林義雄TL。

肥満は糖尿病や高脂血症、高血圧症などのリスクファクターであり、肥満の

増加は現在、社会問題になっている。今回の発見は、肥満やそれに伴う疾患の発症メカニズムの理解、さらには新しい治療法の開発にもつながるものとして注目されている。しかし、「最初から肥満に関する研究をしようと狙っていたわけではありません。研究は、どう発展し、何につながっていくか分からない。だから面白い。この研究はさらに、“生きるとは何か”という生命の根源的な問いにもつながっていきそうです」。GPCR5Bの



イラスト：矢田 明

脂肪細胞の細胞膜に存在する脂質ラフト（脂肪滴は顕微鏡写真を合成）

平林義雄（ひらばやし・よしお）脳科学総合研究センター
神経膜機能研究チーム チームリーダー

1948年、群馬県生まれ。薬学博士。静岡薬科大学薬学部卒業。同大学大学院薬学研究科薬学専攻博士課程修了。米国チューレン大学ボストン研究員、カリフォルニア大学サンディエゴ校客員研究員、静岡県立大学薬学部講師などを経て1991年、理研国際フロンティア研究システム糖細胞情報研究チーム チームリーダー、1999年、脳科学総合研究センター神経回路メカニズム研究グループ平林研究ユニット ユニットリーダー。2009年より現職。



機能について詳しく紹介する前に、ここに至った経緯をひもといてみよう。

■ 脂質ラフトは情報伝達の場合

平林TLは1991年、国際フロンティア研究システム（当時）に糖細胞情報研究チームを立ち上げ、理研での研究をスタートさせた。脂質に糖が結合した糖脂質の構造と機能の解明が、研究チームの目的だった。私たちの体を構成する物質の中で水、タンパク質に次いで多いのが、脂質である。脂質は、脂肪としてエネルギー源となるだけでなく、細胞膜や細胞内小器官の膜など、生体膜の材料となる。平林TLが最も興味を持っているのは、生体膜を構成する主要な糖脂質の一つ、スフィンゴ糖脂質だ。

生体膜は脂質の二重膜でできていて、内と外を仕切っている。しかし、そのままでは、必要な情報や物質を外から取り入れたり、不要な物質を外に出したりすることができない。タンパク質が生体膜を貫通するように埋め込まれていて、その膜タンパク質を介して内と外で情報や物質がやりとりされているのである。

かつて、生体膜は動かないと考えられていた。生体膜のイメージを大きく変えたのが、1988年にドイツのカイ・シモンズらが提唱した“脂質ラフト”である。彼らは、脂質は生体膜に均一に分布しているのではなく、スフィンゴ糖脂質やスフィンゴミエリン、コレステロールなどある種類の脂質やタンパク質が集まって、ミクロドメインと呼ばれる微小領域を形成していると考えた（タイトル図）。しかも、そのドメインは複数あり、それ

ぞれ生体膜上を自由に動き回っていると、その様子をラフト（いかだ）に例えたのだ。「うまい名前を付けたものです」と平林TL。「私は、脂質ラフトは情報伝達を担う膜タンパク質を支えるだけではなく、脂質ラフト自体が情報伝達の主役ではないかと考えて研究を進めてきました」

■ 脂質にグルコースを結合する酵素の遺伝子を発見

平林TLのこれまでの大きな成果を二つ紹介しよう。一つ目は、1996年のグルコシルセラミド合成酵素遺伝子の発見である。この酵素は、脂質に糖の一種であるグルコースを1個結合してグルコシルセラミドを合成する。「グルコースはブドウ糖とも呼ばれる、最も代表的な糖です。また、糖脂質は数百種類あるといわれていますが、すべての糖脂質はグルコシルセラミドを経てつくられます。糖脂質の屋台骨ともいえるグルコシルセラミドを合成する酵素の遺伝子を、世界で初めて見つけたのです」

この遺伝子を持たないマウスは胎児期に死んでしまうことも分かってきた。「糖脂質の合成酵素の遺伝子は生物に広く保存されているので、生存に関わる重要な機能があることは間違いありません。では、いったいどのような機能なのか。ようやく最近、その答えの一端が見えてきたところです。その話は、もう少し後でお話ししましょう」と平林TL。

■ 神経細胞の生存にはセリンが必須

二つ目は、1998年に発表した、記憶

をつかさどる海馬の神経細胞や小脳のプルキンエ細胞の生存に、グリア細胞の一つであるアストログリア細胞が分泌するアミノ酸のセリンが不可欠であることを明らかにした成果だ。「神経細胞はセリンを取り込み、それを材料にスフィンゴ糖脂質を合成します。セリンが枯渇すると、スフィンゴ糖脂質の量が減ります。スフィンゴ糖脂質は細胞の生存に欠かせないため、神経細胞は死んでしまうのです」

二つの研究に共通しているのは、グルコースだ。「グルコースからアミノ酸がつけられ、アミノ酸から脂質ができ、脂質にグルコースが結合して糖脂質ができる。生命現象は、グルコースから始まるのです。昨年、チリにある電波望遠鏡ALMAによって、生命のもととなる糖分子がはるかかなたの宇宙空間で発見されました。グルコースは炭素、酸素、水素から成る平凡な物質ですが、それ抜きに生命を理解することはできません」

■ エネルギーセンサーを発見？

平林TLは1999年、理研脳科学総合

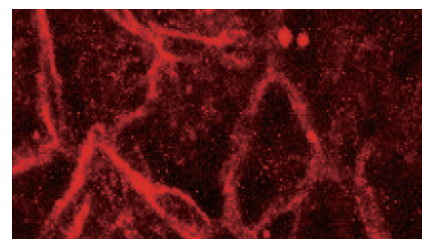


図1 グルコース濃度変化に応答する GPRC5B/BOSS

GPRC5B/BOSSは、ショウジョウバエの脂肪体の細胞の細胞膜に存在している。グルコースを投与すると、GPRC5B/BOSSが応答し、情報を細胞内に伝えるために細胞膜から細胞内に取り込まれる。

研究センター (BSI) に籍を移した。「アミノ酸の一種のグルタミン酸やグリシンは、神経細胞同士の情報伝達物質として使われています。セリンも、情報伝達物質や栄養シグナル分子として使われているのではないかと期待から研究を進めていきました」。セリンが情報伝達に使われているのであれば、セリンと結合する受容体があるはずだ。平林TLはセリンの受容体を探し始めた。

細胞外の情報を細胞内に伝える最も一般的な受容体が、Gタンパク質共役受容体 (GPCR) である。細胞膜を7回貫通する特徴的な構造をしており、その仲間には800種類ほど知られている。GPCRには、結合する分子 (リガンド) や生理的役割が分かっているものがあり、オーファン受容体と呼ばれている。平林TLは、その中にセリンの受容体があると予想し、線虫からショウジョウバ

エ、マウス、ヒトまで共通して存在しているGPCR5Bに白羽の矢を立てた。

GPCR5Bは、ショウジョウバエでは“BOSS”と呼ばれており、複眼の形成に関わることが明らかになっていた。「哺乳類は複眼ではありません。にもかかわらずGPCR5Bを持っているということは、GPCR5B/BOSSには複眼の形成以外の機能もあるはずだ。その機能を突き止めようと考えました」

まず遺伝的な解析が容易なショウジョウバエを用いて実験を行った。「実験を始めてすぐ、BOSS遺伝子を欠損させたショウジョウバエは体が小さいことに、研究員が気が付きました。けれども、よく食べるといいます。その報告を聞き、GPCR5B/BOSSはエネルギー代謝に関係しているのではないかと直感しました」

生物は、血液中にグルコースなどのエネルギー成分が過剰にあると、それを脂

肪に換え、脂肪組織の細胞内に脂肪滴として貯蔵する。そして、激しい運動をしたり飢餓状態になったときに消費する。エネルギーの枯渇は生物にとって死を意味することから、生物にはエネルギー状態を感知するセンサーや、貯蔵と消費のバランスを保つメカニズムがあるはずだ。しかし、エネルギーセンサーは酵母以外では見つかっていなかった。

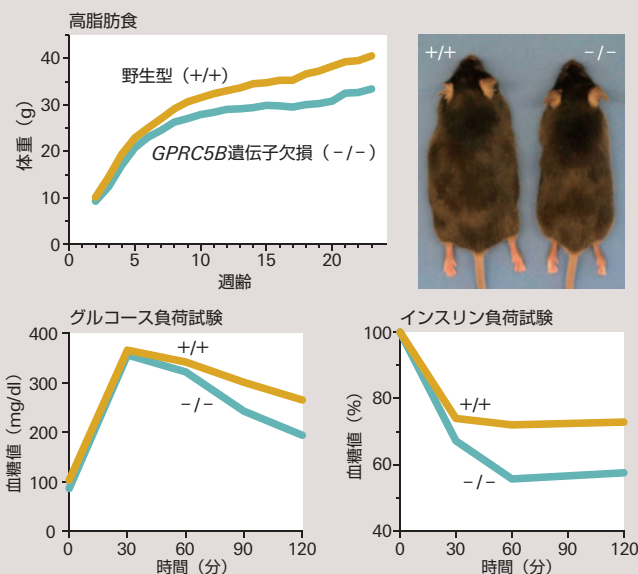
詳しく調べた結果、BOSSはショウジョウバエの脂肪体 (哺乳類の脂肪組織に相当) の細胞の細胞膜に存在し、細胞外のグルコースの濃度変化を感知してその情報を細胞内に伝えていることが分かった (図1)。また、BOSS遺伝子を欠損させたショウジョウバエを絶食状態に置くと、野生型より短時間で死んでしまうことも分かった。「BOSS遺伝子欠損ショウジョウバエでは、貯蔵されている脂質が野生型と比べて急激に減少していました。エネルギーの貯蔵と消費のバランスを正常に保つことができないのです。こうした結果から、BOSSはグルコース濃度の情報を細胞内に伝えるエネルギーセンサーの可能性のあることが分かりました。しかし、その分子機構は、まだ十分に理解されていません」

GPCR5Bと肥満との関係

次に平林TLは、マウスを使ってGPCR5Bの機能を調べることにした。そのプロジェクトをスタートして5年後の2010年、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) により、ヒトのGPCR5B遺伝子の上流領域のコピー数が個人によって異なっており、そのコピー数と肥満度 (BMI) との間

図2 GPCR5B遺伝子欠損マウスにおけるエネルギー代謝

高脂肪食を与えると、野生型マウス (+/+) は太るが、GPCR5B遺伝子欠損マウス (-/-) は太らない。グルコースとインスリンを投与すると、高脂肪食を与えられている野生型マウスは血糖値が下がりにくく、2型糖尿病を発症する。GPCR5B遺伝子欠損マウスでは、速やかに血糖値が一定値まで下がるため、肥満による2型糖尿病が抑制される。



関連情報

- 2012年11月21日プレスリリース
「肥満に関わる膜タンパク質GPRC5Bの機能を解明」
- 2008年9月23日プレスリリース
「エネルギー恒常性維持にかかわるグルコース応答細胞膜受容体を発見」

に強い相関のあることが、ヨーロッパのグループから報告された。「その論文を読み、GPRC5Bがエネルギー代謝に関わっている重要なタンパク質であり、エネルギー代謝制御の機構は進化的に保存されている、という私たちの予測は間違っていないと確信し、研究を進めていきました」

まず、GPRC5Bは脂肪細胞の細胞膜の脂質ラフトに局在していることが分かった（タイトル図）。さらに、GPRC5Bの細胞の内側に出ている部分がチロシンリン酸化酵素（Fyn）と結合し、その酵素活性を制御していることも明らかになった。Fynは、情報伝達に重要な役割を担っていることが知られている。

次に、*GPRC5B*遺伝子を欠損させたマウスを作製。そのマウスに高脂肪食を与えたところ、体型に変化はなく、脂肪組織の慢性炎症も見られず、血液中のグルコースの量である血糖値も正常だった（図2）。一方、野生型のマウスに高脂肪食を与えると、劇的に太り、脂肪組織に慢性炎症が起きて血糖値が上昇し、2型糖尿病を発症した。「これらの分子機構を詳しく調べていくことで、肥満による2型糖尿病やエネルギー代謝が関係している、さまざまな疾患の発症メカニズムの理解や治療法の開発につながる可能性があります」

つい最近、GWASによってGPRC5Bは発達障害・多動性障害（ADHD）のリスクファクターでもあるという報告があった。GPRC5Bは謎に満ちた膜タンパク質であり、これからの研究に期待が集まる。

■ 脂質ラフトがエネルギー代謝を制御？

1996年に平林TLが遺伝子を発見したグルコシルセラミド合成酵素の阻害剤が今、注目を集めている。すでにゴーシェ病やリソソーム病などの糖脂質が蓄積してしまう代謝異常症の治療薬に使われているほか、パーキンソン病などの神経変性疾患、さらには糖尿病の治療薬としても期待されているのだ。

2型糖尿病は、インスリンの分泌も受容体も正常であるにもかかわらず、インスリン感受性が低いために発症する。それに対してグルコシルセラミド合成酵素を阻害すると、インスリン感受性が高まり発症しない。「脂質に1個のグルコースを結合する反応を制御するだけで、インスリン感受性、つまりエネルギー代謝が変わるというのは、とても不思議なことです」と平林TL。「そのメカニズムはよく分かっていませんが、グルコシルセラミド合成酵素によってつくられるスフィンゴ糖脂質を含む脂質ラフトが体全体のエネルギー代謝に関わっているのではないかと考えています。エネルギー代謝のバランスは、生命の根本に関わる重要な問題です。脂質ラフトの研究は、“生きるとは何か”という根源的な問いにつながっていくのです」

■ 情報発信機能を持つ新たなグルコース化脂質を発見

糖脂質の研究が急速に進んでいる背景には、質量分析計の進歩がある。性能が急激に向上し、少ない試料から今まで見逃していた微量の糖脂質も検出できるようになった。平林TLも2009年

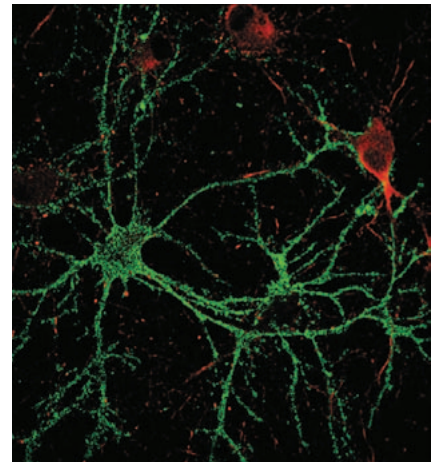


図3 糖脂質ホスファチジルグルコシド

緑がホスファチジルグルコシドを特異的に認識する抗体。アストログリア細胞の表面にドット状に見えることから、ホスファチジルグルコシドは細胞膜で脂質ラフトを形成していることが分かる。赤色は神経細胞で、ホスファチジルグルコシドは存在しない。

に、グルコースが結合している新しい糖脂質、ホスファチジルグルコシドを発見している（図3）。その糖脂質は、これまで知られていたスフィンゴ糖脂質を中心とする脂質ラフトではなく、別の脂質ラフトを形成している。現在、詳しい解析を進めているところだが、神経細胞の分化や、神経細胞の軸索の先端にある成長円錐の動きを制御するなど、新しい機能を持っていることも分かってきた。

平林TLは最後にこう語った。「脂質ラフトは、情報を細胞の外から中へ伝えるだけでなく、自ら外に向けて情報を出す場でもあります。そして、体全体のエネルギー代謝の制御にも関わっていることが分かってきました。脂質ラフトをめぐる研究は、これからますます面白くなるでしょう」

（取材・執筆：鈴木志乃／フotonクリエイト）