

## 肥満制御の新たな分子標的の発見

～メタボリックシンドローム治療への応用に期待～

### ポイント

- ・細胞表面分子 Eva1 欠損マウスの抗肥満・抗糖尿病効果を発見。
- ・肥満の内臓脂肪組織におけるマクロファージを介した Eva1 の働きを解明。
- ・内臓脂肪型肥満から生じる代謝疾患に効果的な新規治療法の開発に期待。

### 概要

北海道大学遺伝子病制御研究所の孫 ユリ講師、近藤 亨教授らの研究グループは、Epithelial V-like antigen 1 (Eva1) \*<sup>1</sup> と呼ばれる細胞表面分子が肥満に伴う内臓脂肪組織の機能不全に関与することを発見しました。

肥満人口の増加は世界的に問題となっていますが、肥満から生じる代謝異常症の成因・発症に関わるメカニズムについては不明な点が多く残されています。肥満の進行に伴う脂肪組織の肥大化、特に内臓脂肪が過剰に蓄積されると耐え切れなくなった脂肪細胞は死んでしまい、これを貪食するマクロファージ\*<sup>2</sup>などの免疫細胞が脂肪組織に集まり、炎症を引き起こします。炎症の拡大は全身に悪影響を与え、メタボリックシンドロームをはじめとする様々な代謝疾患の原因になると考えられています。

今回、研究グループは Eva1 欠損マウスに高脂肪食を与えると、野生型マウスに比べて体重増加が抑えられ、内臓脂肪組織の炎症を引き起こさず、肥満や糖尿病を発症しないことを見出しました。

さらに、野生型マウス由来のマクロファージを Eva1 欠損マウスに移植すると、内臓脂肪組織の炎症と肥満症が誘導されることから、マクロファージを介した Eva1 の働きが肥満発症に関与することを明らかにしました。

今回の研究成果から、Eva1 の働きを抑制することが、肥満やメタボリックシンドロームの新たな治療戦略の開発につながると期待されます。

なお、本研究成果は、2025年3月19日(水)公開の Metabolism-Clinical and Experimental 誌にオンライン掲載されました。

## 【背景】

肥満とは、持続した過栄養摂取や運動不足により脂肪組織が過剰に蓄積した状態であり、細胞レベルでは、脂肪細胞の肥大化（サイズの増大）と脂肪細胞数の増加を伴います。肥満が進行すると、脂肪組織局所では過剰な脂肪蓄積に耐え切れず壊死した肥大化脂肪細胞の周辺をマクロファージが取り囲むユニークな組織像として Crown-like structures (CLS) \*<sup>3</sup> が認められ、これが起点となって炎症の慢性化と線維化（コラーゲンが過剰に蓄積）が誘導されると考えられています。

脂肪細胞に蓄えきれない過剰な脂肪は血中を介して全身に作用し、非脂肪組織に異所性脂肪として蓄積され（脂肪肝や脂肪筋など）、臓器代謝ネットワークが破綻することから、脂肪組織の機能低下は代謝異常を引き起こす本質的な原因とされています。

一方、脂肪細胞は2種類に分類され、皮下や内臓の脂肪組織に存在する白色脂肪細胞は体内の余分なエネルギーを蓄積することに対し、褐色脂肪細胞\*<sup>4</sup>は熱を産生しエネルギーを消費します。

今回、研究グループが注目した細胞表面分子 Eva1 は褐色脂肪細胞に特異的に発現する遺伝子として報告されていますが、Eva1 の機能、特に代謝制御における役割についてはこれまで全く不明でした。また、その発現レベルは低いものの、白色脂肪組織にも Eva1 は発現しており、他の組織や臓器ではほとんど発現しないことから、Eva1 は脂肪組織を介して機能していると考えられます。

そこで研究グループは、肥満に伴う脂肪組織のリモデリング（再建築）\*<sup>5</sup>に Eva1 が関与しているのかを研究することにしました。

## 【研究手法】

全身 Eva1 欠損マウス、脂肪細胞特異的 Eva1 欠損マウス、マクロファージ移植モデルマウスを用い、高脂肪食誘導性肥満に伴う脂肪組織の形態的及び機能的変化を解析し、どの細胞由来の Eva1 が肥満制御に関与しているのかを解明しました。

## 【研究成果】

全身 Eva1 欠損マウスは野生型と同じ量の高脂肪食を摂取しているにも関わらず、肥満が抑制されインスリン抵抗性を発症しないことが判明しました（図1）。しかし、脂肪細胞特異的 Eva1 欠損マウスでは肥満抑制効果は認められず、脂肪細胞以外に発現する Eva1 が肥満の発症に関与していることが示されました。高脂肪食を与えた Eva1 欠損マウスと野生型マウスの脂肪組織を比較したところ、Eva1 欠損は褐色脂肪には影響を及ぼさず、内臓脂肪における CLS 形成（マクロファージの浸潤）と線維化（コラーゲンの蓄積）を減少させることが分かりました（図1）。

そこで、研究グループは Eva1 を介した肥満制御にマクロファージが関与している可能性を検討しました。その結果、Eva1 はマクロファージに発現しており、Toll 様受容体 4 (TLR4) \*<sup>6</sup>との直接的な相互作用を介して、リポ多糖 (LPS) による炎症反応に寄与していることを明らかにしました。

さらに、野生型のマクロファージを移植した Eva1 欠損マウスに高脂肪食を与えると、肥満が誘導され、内臓脂肪組織における CLS 形成と線維化が増加することから（図2）、マクロファージ由来の Eva1 が肥満の発症に重要な役割を果たしていることが判明しました。

## 【今後への期待】

本研究の結果、Eva1 の働きを抑えることで脂肪組織の機能が改善され、肥満や糖尿病などの発症が抑制されることが期待されます。内臓脂肪組織の質を改善することは肥満に関連する様々な代謝疾患に対してより根本的で有望的な治療手段となり得るため、今後、Eva1 を標的とした新たな治療法の開発につながることを期待されます。

## 【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費 21K06240、24K09511、武田科学振興財団、代謝異常治療研究基金、鈴木万平糖尿病財団、日本糖尿病財団・サノフィ研究助成、次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム (P-DIRECT) 等の支援の下で実施されました。

## 論文情報

論文名 Eva1 deficiency prevents obesity-induced metabolic disorders by reducing visceral adipose dysfunction (Eva1 欠損は内臓脂肪機能障害を抑制し、肥満による代謝障害を防ぐ)  
著者名 孫 ユリ<sup>1</sup>、候 佳慧<sup>1</sup>、加藤美羅<sup>2</sup>、岡松優子<sup>2</sup>、綿世恵美<sup>3</sup>、清成 寛<sup>3</sup>、近藤 亨<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北海道大学遺伝子病制御研究所幹細胞生物学分野、<sup>2</sup>北海道大学大学院獣医学研究院生化学教室、<sup>3</sup>理化学研究所生命機能科学研究センター生体モデル開発チーム)  
雑誌名 Metabolism-Clinical and Experimental (代謝学の専門誌)  
DOI 10.1016/j.metabol.2025.156235  
公表日 2025年3月19日(水)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所幹細胞生物学分野 講師 孫 ユリ (そんゆり)

T E L 011-706-5570 F A X 011-706-7870 メール youleeson@igm.hokudai.ac.jp

北海道大学遺伝子病制御研究所幹細胞生物学分野 教授 近藤 亨 (こんどうとおる)

T E L 011-706-6082 F A X 011-706-7870 メール tkondo@igm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.igm.hokudai.ac.jp/stemcell/>

## 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

## 【参考図】

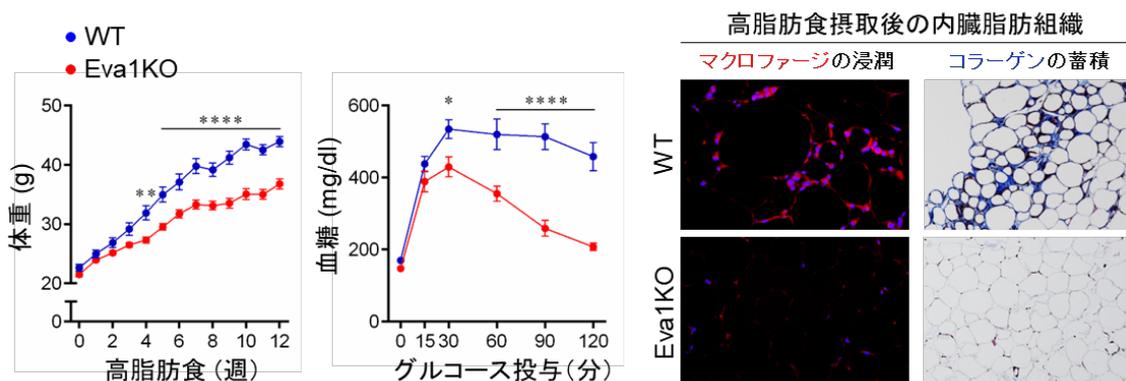
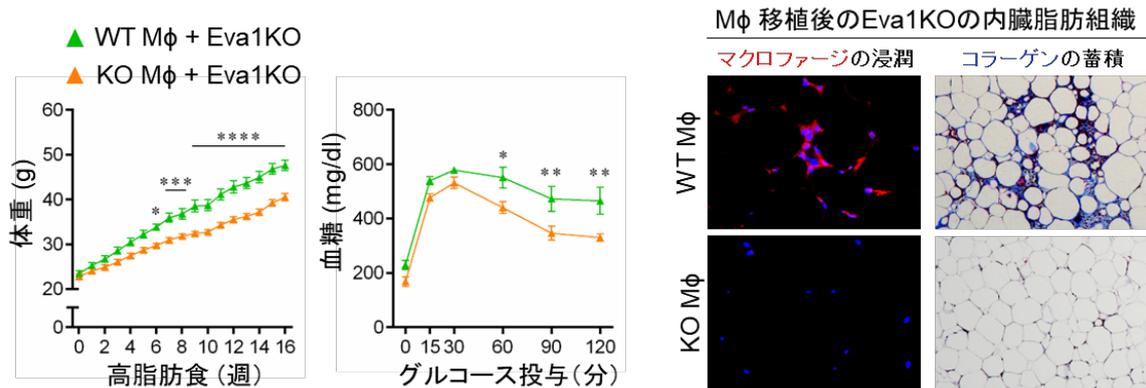


図 1. Eva1 欠損による抗肥満効果。全身 Eva1 欠損マウス (Eva1KO) と野生型マウス (WT) に 12 週間の高脂肪食摂取により肥満を誘導したところ、Eva1KO は体重増加が抑制され (左のグラフ)、グルコース負荷試験においてインスリン抵抗性が改善されたことを確認した (右のグラフ)。また、Eva1KO の内臓脂肪組織では CLS 形成 (マクロファージの浸潤、左の写真: 赤) と線維化 (コラーゲン蓄積、右の写真: 青) がほとんど観察されないことから、Eva1 欠損は高脂肪食による内臓脂肪組織の炎症を防止することが示された。



**図 2.** マクロファージ由来の Eva1 による肥満発症。野生型マクロファージ (WT Mφ) を移植した Eva1 欠損マウスに高脂肪食を与えると、Eva1 欠損マクロファージ (KO Mφ) を移植したマウスに比べて、体重が増加し (左のグラフ)、インスリン抵抗性を発症した (右のグラフ)。移植した WT Mφ は内臓脂肪組織において CLS の形成 (マクロファージ浸潤、左の写真：赤) とコラーゲンの過剰蓄積 (右の写真：青) をもたらした。

### 【用語解説】

- \* 1 Eva1 (Epithelial V-like antigen 1) … 細胞表面に発現する一回膜貫通型の膜タンパク質。ヒトとマウスの褐色脂肪細胞において特異的に高く発現する遺伝子として報告されているが、その生理的な機能は分かっていない。
- \* 2 マクロファージ … 白血球の一種であり、自然免疫の中心的細胞。全身を働き回り、体内に侵入した病原体や死んだ細胞の破片を貪食・処理する。
- \* 3 CLS (Crown-like structures) … 脂肪組織炎症の指標。肥満の過程で細胞死に陥った脂肪細胞をマクロファージが取り囲み、貪食・処理している組織像であり、王冠様に見えることで Crown-like structures と命名された。
- \* 4 褐色脂肪細胞 … 脂肪を燃焼し熱を産生する細胞。ミトコンドリア量が多いため、褐色をしている。ヒトにおいては主に鎖骨付近や胸まわりに分布し、マウスでは肩甲骨付近に存在する。
- \* 5 脂肪組織のリモデリング (再建築) … 脂肪組織が形態的・機能的に変化する過程のこと。肥満に伴う脂肪組織のリモデリングでは、脂肪細胞の肥大化や数の増加、血管新生や細胞外基質の増加、マクロファージを中心とした免疫担当細胞の浸潤が起きている。
- \* 6 Toll 様受容体 4 (TLR4) … グラム陰性菌のリポ多糖 (lipopolysaccharide、LPS) を認識し自然免疫系を活性化する受容体であり、マクロファージの細胞表面に存在する。TLR4 に LPS が結合するとマクロファージが活性化される。