

マウス白色脂肪組織におけるビタミンD受容体の役割

石澤通康¹⁾, 風間智彦²⁾, 梅田香織¹⁾

Role of vitamin D receptor in mouse white adipose tissue

Michiyasu ISHIZAWA¹⁾, Tomohiko KAZAMA²⁾, Kaori ENDO-UMEDA¹⁾

要旨

ビタミンD受容体(Vitamin D receptor; VDR)は体内のカルシウム恒常性維持に重要だが、糖代謝や免疫系への関与も近年報告されている。特に白色脂肪組織における役割は疫学研究と遺伝子改変動物の結果に矛盾があり、明確ではない。白色脂肪組織を加齢による自然蓄積或いは高脂肪食による人工的蓄積によって増量させた際、VDR欠損マウスではいずれも体重増加、肥満の指標であるレプチン発現レベルの増加が軽減された。熱産生系の関与が示唆されたが、既報の結果と一部異なることから、今後より詳細な解析が必要である。

1. 背景

ビタミンD受容体(Vitamin D receptor; VDR)は体内のカルシウム恒常性に重要な役割を担う他、自然免疫増強、炎症抑制、免疫細胞の調節作用が報告されている。ビタミンDは細胞レベルでグルコース取込みやインスリン感受性を増強し、血中ビタミンD濃度は2型糖尿病と負に相関するが、VDR欠損マウスは高脂肪食摂取による体重増加が抑制されることから、VDRの脂肪組織における役割は明確ではない。

2. 方法

8週齢及び16週齢のC57BL/6Jマウスを遺伝子背景とする雄Vdr (+/-)マウス及びVdr (-/-)マウスを使用した。肥満モデルとの比較では、8週齢から12週齢の雄Vdr (+/+)マウス及びVdr (-/-)マウスCE-2或いは高脂肪食HFD32(いずれも日本クレア)を4週間自由摂取させた。統計解析は一元配置分散分析の後Tukey's testにて各群間を比較した(Prism8)。

3. 結果

3-1. 加齢に伴う体重増加におけるVDRの関与

Vdr (+/-)マウスは8週齢から16週齢への加齢に伴い有意な体重増加を認めたが、Vdr (-/-)マウスは増加しなかった(図1A)。加齢に伴い、Vdr (+/-)マウスの精巣上体脂肪組織(epididymal white adipose tissue; eWAT)では重量が増加したが、Vdr (-/-)マウスでは増加しなかった(図1B)。eWATにおいて、加齢に伴い肥満の指標であるLeptin発現はいずれのマウスでも増加した(図1C)。白色脂肪の熱産生系亢進(ベージュ化)遺伝子群の中で、cell death-inducing DNA fragmentation factor α -like effector A(Cidea)は野生型マウスでは変化がなく、Vdr (-/-)マウスでは有意な発現増加を認めた(図1E)。その他の熱産生系遺伝子群の発現変化は認められなかった(図1D, F)。

3-2. 肥満モデルの体重増加におけるVDRの関与

野生型(Vdr (+/+))マウスとVdr (-/-)マウスに

1) 日本大学医学部生体機能医学系生化学分野

2) 日本大学医学部機能形態学系細胞再生・移植医学分野

石澤通康: ishizawa.michiyasu@nihon-u.ac.jp

マウス白色脂肪組織におけるビタミンD受容体の役割

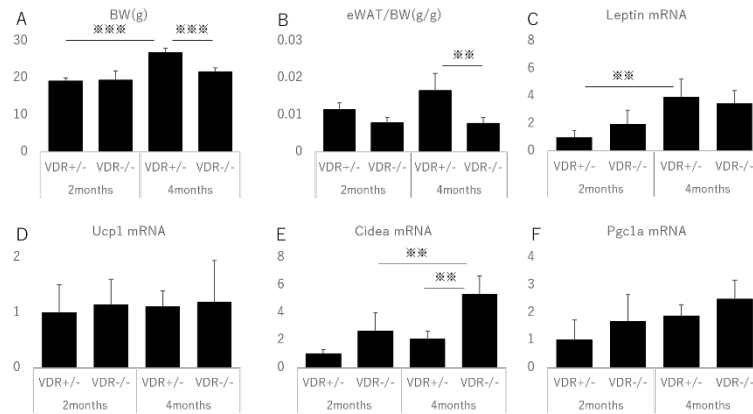


図1 2ヶ月齢及び4ヶ月齢マウスにおける(A)体重、(B)精巣上体白色脂肪組織重量及び、(C-F)精巣上体白色脂肪組織における遺伝子発現(18S rRNAレベルにて標準化)、One way ANOVA post hoc Tukey's test *** p<0.01, ** p<0.001

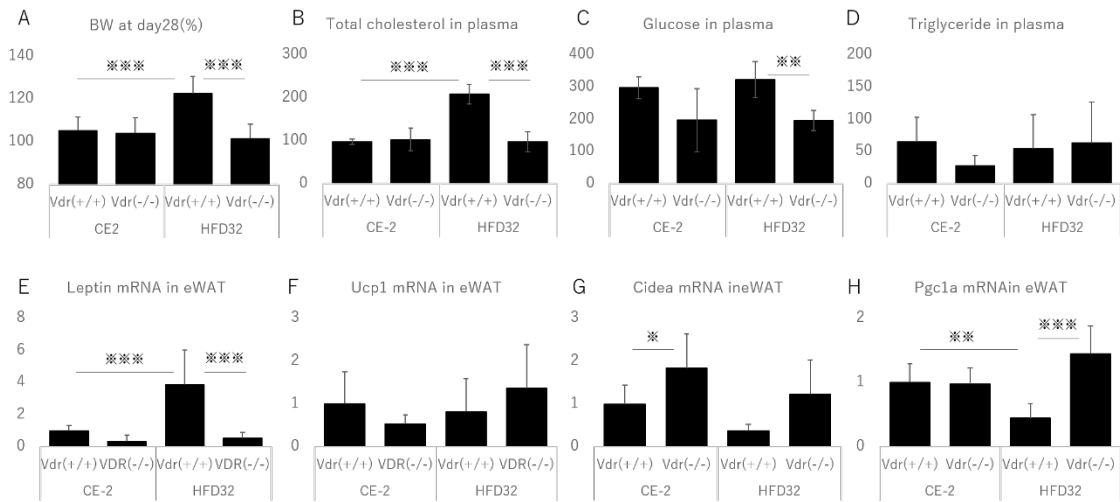


図2 4週間の高脂肪食摂取マウスにおける(A)体重、(B-D)血漿生化学成分、(E-H)精巣上体白色脂肪組織における遺伝子発現(18S rRNAレベルにて標準化)、One way ANOVA post hoc Tukey's test * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

4週間HFD32を自由摂取させた結果、野生型マウスでは有意に体重が増加し、血中グルコース及び総コレステロールの増加を認めたが、HFD32摂取は血中中性脂肪は増加させなかった(図2A-D)。eWATにおいて、HFD32摂取は野生型マウスのLeptinを有意に発現増加したが、Vdr (-/-) マウスでは増加しなかった(図2E)。HFD32摂取は野生型マウスのCidea及びperoxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (Pgc1a) 発現を減少させたが、Vdr (-/-) マウスでは増加或いは維持された(図2G, H)。Uncoupling protein 1 (Ucp1) 発現は変化しなかった(図2F)。

4. 考察

VDRの欠損は加齢及び高脂肪食を摂取させた際、いずれにおいても体重の増加と精巣上体白色脂肪組織の重量増加を抑制した。この結果はNarvaez, Wangらが報告している結果と一致する^{1,2)}。そのメカニズムはVDR欠損に伴うUCP1の過剰発現と熱産生系の亢進(ベージュ化)と説明されたが、本研究ではUcp1発現は加齢、高脂肪食摂取いずれにおいても変化しなかった。VDRによるUCP1遺伝子の発現抑制メカニズムはUCP1遺伝子上のVDR応答領域へのVDRの動員と説明されたがマウスにおいて検証はされていない³⁾。一方、褐色脂肪細胞の分化誘導実験においてビタミンDは生理的濃度でUCP1発現を誘導し、薬理的濃度で発現を抑制する⁴⁾

ため、VDRによるUCP1遺伝子の直接的または間接的制御メカニズムが存在すると考えられる。一方、本研究で明らかにしたVDR欠損マウス脂肪組織におけるCIDEAとPGC1A遺伝子の発現制御はこれまで報告されていない。CIDEAの熱産生系における機能は明らかではないが、過剰に存在した際、UCP1を抑制するため、熱産生系遺伝子群とVDRとの相互理解が必要である⁵⁾。本研究成果は、VDRの熱産生系制御において、UCP1分子の抑制以外のメカニズムの存在を示唆している。また、VDRは3週齢マウスでは体重増加に関与せず、11ヶ月齢では体重増加に関与する⁶⁾。加齢に伴い脂肪組織のVDRは発現増加するが、時期選択的な脂肪組織におけるVDRの機能についても検証の余地がある。VDRの糖尿病への関与については全身性VDR欠損マウスでインスリン感受性に大きな差がないことが報告されている⁷⁾。疫学研究の結果を説明するためには、今後VDR発現組織（消化管、膵臓、脂肪組織、免疫細胞）においてVDRの役割を詳細に知る必要がある。

5. 結 語

マウスVDRは加齢及び肥満病態モデルにおける体重及び白色脂肪組織の増加、維持に必要である。脂肪蓄積におけるVDRの役割を詳細に知ることは、疫学的に知られているビタミンDと肥満・糖尿病の関係性を明確にし、適切な補充療法や予防的栄養介入の情報となることが期待できる。

謝辞

本研究を進めるにあたり、助成を賜りました日本大学医学部創立50周年記念研究奨励金の関係者の皆様に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Narvaez CJ, et al. Lean Phenotype and Resistance to Diet-Induced Obesity in Vitamin D Receptor Knock-out Mice Correlates with Induction of Uncoupling Protein-1 in White Adipose Tissue. *Endocrinology*. 2009; 150(2):651-61.
- 2) Wong KE, et al. Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism: regulation of uncoupling proteins. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 296(4): E820-8.
- 3) Malloy PJ et al. Cell-Autonomous Regulation of Brown Fat Identity Gene UCP1 by Unliganded Vitamin D Receptor. *Mol Endocrinol*. 2013;27(10):1632-42.
- 4) Mukai T, Kusudo T. Bidirectional effect of vitamin D on brown adipogenesis of C3H10T1/2 fibroblast-like cells. *PeerJ*. 2023;11:e14785.
- 5) Fischer AW et al. UCP1 inhibition in Cidea-overexpressing mice is physiologically counteracted by brown adipose tissue hyperrecruitment. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017;312(1):E72-E87.
- 6) Schutkowski A et al. Vitamin D Does Not Play a Functional Role in Adipose Tissue Development in Rodent Models. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(4).
- 7) Lau SL et al. Metabolic changes in vitamin D receptor knockout mice. *PLoS One*. 2022;17(6):e0267573.