

II-4

特集 脂肪細胞・アディポサイトカインと糖尿病

II. アディポサイトカインと糖尿病

脂肪細胞由来 non-coding RNA, エクソソームと糖尿病

喜多俊文

大阪大学大学院 医学研究科 内分泌・代謝内科学 / 肥満脂肪病態学

レプチンやアディポネクチンの発見によって、脂肪細胞は単なるエネルギー貯蔵・消費にかかわるのみならず、生体の恒常性維持に不可欠な内分泌因子を産生する内分泌組織であるとの概念が誕生して二十数年が経過した今、内分泌の概念が大きな転換期を迎えている。エクソソームやマイクロベシクルと呼ばれる脂質二重膜に囲まれた細胞外小胞(EVs)による細胞間コミュニケーションという新しい概念である。所謂セントラルドグマでは語られない非翻訳性RNA (non-coding RNAs) は我々のゲノムの98%以上をも占めるnon-coding DNA領域から転写され、細胞の機能調節に働くだけでなく、EVsによって遠隔細胞にまで運ばれて細胞間コミュニケーションに働くことが明らかにされてきた。本稿では脂肪細胞特異的分泌因子アディポネクチンによる全身のエクソソーム調節機構の発見から、この一大変革期を眺め、糖尿病を含む代謝性疾患・合併症研究の新しい視点を提供したい。

細胞外小胞 (extracellular vesicles ; EVs)

EVsは細胞膜と同様に脂質二重膜によって囲まれた小胞であり、その大きさと生成機構の違いから2つに大別される。大型EVs (large EVs)は直径400 nm前後の小胞を指し、これらは主に細胞膜から縊りだされたもので、マイクロベシクル (microvesicles)とも呼ばれる。一方の小型EVs (small EVs)は直径100 nm前後の小胞を指し、これらは主に細胞内の後期エンドソームの一種である多胞体 (multivesicular bodies ; MCV) に生成された小胞が、多胞体の細胞膜との融合によって細胞外に放出されることで分泌されるもので、その産生機構

からエクソソーム (exosomes)とも呼ばれる。その他、血中などの生体液中には、細胞死の過程で生成されるアポトーシス小胞 (apoptotic bodies ; 100 ~ 5000 nm) やがん細胞が放出するマイクロベシクルである巨大なオンコスーム (large oncosomes ; 1000 ~ 10000 nm) といった細胞サイズの小胞も存在する¹⁾。

マイクロベシクルもエクソソームも細胞膜由来の脂質二重膜が縊りだされ、切り取られることで生成するため、細胞膜由来の成分やこの二重膜切りだしにかかわる装置由来の成分が存在し、明確な区別は難しい。しかしながら、エクソソームに遍在する蛋白成分も知られており、これらの特異的な蛋白成分と、粒子の大きさによる存在分布や密度の違いを併せることで、およそどのような粒子群であるかは判別可能である (図1)。

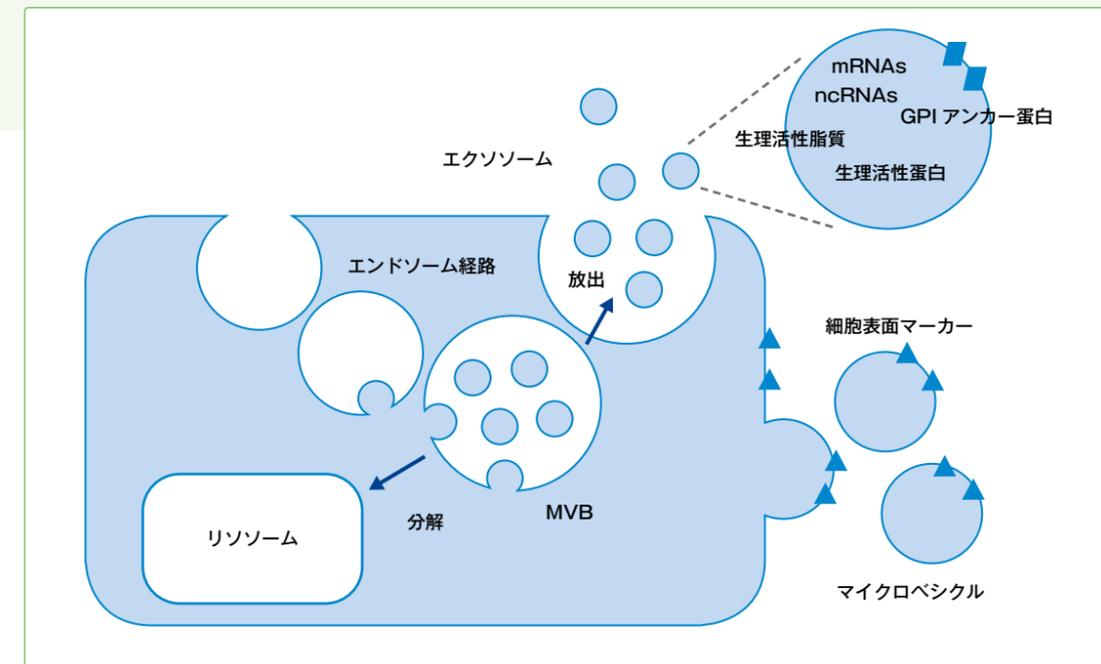


図1 エクソソームとマイクロベシクル
エクソソームは細胞内の多胞体 (multivesicular bodies ; MVB) で生成される。マイクロベシクルは細胞膜から直接生成される。

マイクロベシクルはその生成過程から、細胞表面のままに細胞の由来を示すようなCD抗原などを含むため、さまざまな病態において、どのような細胞群が活性化しているかを血液中のマイクロベシクルを調べることで診断に応用しようとする研究がさかんに行われている。

一方のエクソソームは粒子数として血液などの生体液中の存在量はマイクロベシクルよりはるかに多く、血中では1 ml中に10の12乗レベル以上ともいわれる。エクソソームを構成する膜は細胞膜からエンドサイトーシスされた膜を起源とするため、脂質ラフトと呼ばれるセラミドに富んだ脂質膜からなり、また遺伝暗号である各種のRNAを細胞外のRNA分解酵素から隔離された状態で運ぶことのできるシャトルとしての機能や、細胞種とその状態によって特異的に増加するRNA群に着目した病態マーカーとしての機能が注目されている。

non-coding RNAs

このようなRNA群の中心をなすのが非翻訳性RNA (non-coding RNA) である。ここでは基本に立ち返り、

セントラルドグマから理解を深めよう。遺伝情報は核にあるゲノムDNAに保存されている。このDNAを鋳型に転写されるのがRNAであり、RNAをもとに蛋白が翻訳される。ヒトゲノムが解読されたことで、実はヒトゲノムには高々3万程度の遺伝子しかないことが判明したが、ここでいう遺伝子とはRNAに転写されてメッセンジャーRNA (mRNA) となり、蛋白に翻訳されるものことである。ヒトゲノムはすべて足すと31億塩基対と途方もなく長い、最終的に蛋白になる部分をすべて足してもこの2%にも満たない (図2)。これが判明した1999年当時、ちょうどこのヒトゲノム解読から新規疾患関連遺伝子を釣る仕事に従事していた筆者は、新規遺伝子発見の可能性が無限ではなかったのだということに大変ショックを受けた記憶がある。当時はそれ以外の領域をジャンクと呼び、広い太平洋に島々があるように、2%以下の翻訳領域 (エクソン) を調節するための空間的な意味合いかなにかだろうという見方が大勢を占めた。それから約20年、このゲノム上の98%以上のほる領域には、少なくとも数千にのぼるnon-coding RNAがコードされていて、実にゲノムDNAの約80%はnon-coding RNAをコードしていることが明らかになってきた²⁾。勿論、翻訳の段階でアミノ酸を運ぶ