

トピックス

G タンパク質共役エストロゲン受容体の活性化による抗肥満効果 Anti-obesity effects by activation of G protein-coupled estrogen receptor

はじめに

世界中で肥満の割合は、成人期だけでなく、青少年期でも増加している。内臓脂肪型の肥満は、インスリン抵抗性を高め、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの疾病を引き起こす可能性があり、それらの疾病が複数発症するほど冠動脈疾患を発症させるリスクが高まる¹⁾。女性は閉経を迎えると、エストロゲン(17 β -エストラジオール, E2)レベルが低下し、皮下脂肪型から内臓脂肪型の肥満に移行するが、エストロゲンを補充することによって内臓脂肪の増加は改善される²⁾。E2が機能を発揮する分子機構として、2つの核内受容体であるエストロゲン受容体(ER) α とER β が関与する古典的経路が知られている。一方で、詳細な作用機構は不明であるが、E2に起因する作用のいくつかがGタンパク質共役受容体的一种であるGタンパク質共役エストロゲン受容体(GPER)によって媒介されることがみつかった³⁾。Davisら⁴⁾らは、GPER遺伝子をノックアウトした(GPER KO)マウスを用いて、E2の有する抗肥満効果におけるGPERの役割を評価し、野生型(WT)マウスと比較してGPER KOマウスでは体重が増加し、エネルギー消費が減少すること、さらに卵巣切除手術(OVX)を受けたGPER KOマウスにE2を投与しても体重が減少しないことを見いだした。これらのことから、E2が少なくともGPERを介した分子機構によって代謝と体重を調節することが推測された。

GPERを活性化するリガンドはE2だけではない。GPERはE2以外に大豆に含まれるイソフラボンのような植物エストロゲンの刺激を受けて作用することが報告されている⁵⁾。私たちの日常の食事のなかに植物エストロゲンは存在しており、植物エストロゲンはヒトの健康や病気の発症に影響する因子になる可能性がある。本稿では、肥満、糖尿病および糖尿病に関連する代謝異常を改善するアプローチとしてGPERに焦点を当て、GPERが活性化することによる効果や、GPER

のリガンドとなりうる植物エストロゲンの役割を紹介する。

GPERの活性化と肥満との関係

閉経期における卵巣機能の低下によるE2の急激な減少は、肥満と代謝機能障害を引き起こすリスクを高める。実際に、OVXによってE2を欠乏させたマウスでは、疑似手術したsham(コントロール)マウスと比較して体重が増加するが、E2を投与することによって体重の増加は抑制される⁶⁾。E2は、ER α とER β 以外にGPERを活性化することから、Sharmaら⁷⁾は、GPER KOマウスを用いてGPERが肥満に関与するかを検討した。オスのGPER KOマウスに通常の餌を8週間摂食させたところ、野生型(WT)と比較して体重および内臓脂肪量が有意に増加した。一方で、Davisら⁴⁾はOVXしたGPER KOマウスにE2を投与しても体重に影響がないことを見だし、E2による体重の減少にGPERが関与すると推測した。そこでSharmaら⁸⁾は、E2を欠乏させたマウスでGPERの活性化が肥満を改善できるかどうか検討するために、高脂肪食で肥満を誘発させたOVXマウスにG-1(GPER選択的アゴニスト)を投与した。Vehicleを投与したOVXマウスと比較して、G-1を6週間投与したOVXマウスでは有意に体重と脂肪量が減少した。また12週間高脂肪食を与えたオスマウスにG-1を8週間投与すると、G-1を投与していないマウスと比較して有意に体重が減少した。これらの結果からGPERの活性化は肥満を抑制することが分かった。

GPER KOマウスでは体重と内臓脂肪量が増加する以外に、エネルギー消費量が減少する⁴⁾。体重と脂肪量は、エネルギーの摂取と消費のバランスによって調節されている。大部分の肥満動物ではエネルギー消費が低下しており、摂食量を正常動物と同量に制限しても肥満を解消することができない⁹⁾。エネルギー消費を調節する因子のひとつにミトコンドリア脱共役タンパク質(UCP)がある¹⁰⁾。UCPはミトコンドリア内膜

での酸化的リン酸化反応を脱共役させ、エネルギーを熱として散逸する機能を持っており、褐色脂肪組織 (BAT) には、熱産生を引き起こす脱共役タンパク質 1 (UCP1) が発現している。この機能は、哺乳類が体温を維持するために非常に重要であり、BAT でのエネルギー燃焼は、総エネルギー燃焼の大部分を占める可能性がある¹¹⁾。OVX マウスのエネルギー消費に関する研究から、OVX マウスに G-1 を投与すると BAT および性腺周辺の白色脂肪組織において、UCP1 とその発現を増加させる PGC-1 α の mRNA の発現量が増加することが明らかとなった⁸⁾。つまり GPER が活性化すると PGC-1 α を介して UCP1 の発現量が増加し、その結果としてエネルギー消費に関与する熱産生が亢進し、肥満が軽減されると推測される。

GPER の活性化による抗糖尿病効果

脂肪細胞から分泌される生理活性物質を総称して、アディポサイトカインという。肥満に伴い肥大化した脂肪細胞ではアディポサイトカインを産生する調節機構の破綻が生じている。肥満状態の脂肪組織では、肥大化した脂肪細胞の間に多数のマクロファージが浸潤しているのが観察される¹²⁾。このようなマクロファージは、脂肪細胞から炎症促進因子である TNF α (tumor necrosis factor alpha), MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1), IL-6 (interleukin 6) などの産生を増加させ、炎症を促進する。これらの炎症性サイトカインは、インスリン抵抗性を生じさせ、2 型糖尿病の発症リスクを高める可能性をもつ。疫学データから閉経後の女性において血清中の炎症性サイトカインレベルが上昇することが知られている¹³⁾。また子宮と卵巣を摘出した女性では、血清中の炎症性サイトカイン (IL-1 と IL-6) のレベルが上昇するが、E2 で処置されると炎症性サイ

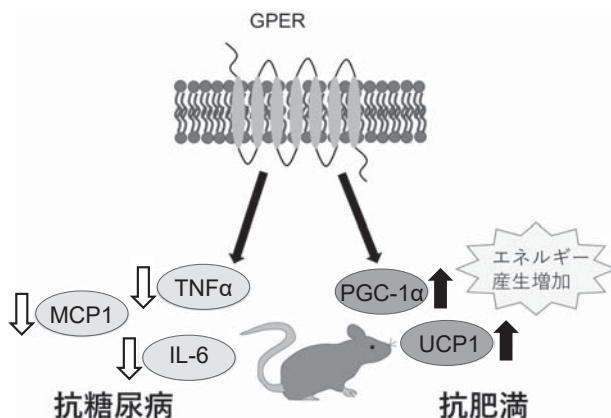


図1 GPER の活性化による抗肥満および抗糖尿病効果

トカインレベルの上昇が抑制される¹⁴⁾。これらの結果から E2 が慢性炎症疾患に対する抑制的役割を担っていると推測される。マウスを用いた研究では、OVX マウスと sham マウスの脂肪細胞面積を比較すると、OVX マウスの脂肪は肥大しており、TNF α , MCP1 および IL-6 といった血中炎症性サイトカインレベルや血糖値の上昇が OVX マウスで観察されている⁸⁾。一方で G-1 を OVX マウスに投与すると、炎症性サイトカインレベルや血糖値の上昇が抑制される。GPER KO マウスでは炎症性サイトカインレベルが上昇するという報告⁷⁾と合わせて考察すると、GPER の活性化は血中炎症性サイトカイン濃度の上昇を抑制する可能性がある。

GPER のリガンドとなる食品成分の有用性

植物エストロゲンは植物中に存在する化合物であり、構造が E2 と類似している。植物エストロゲンは体内に取り込まれると ER α または ER β と結合してエストロゲン様作用を発揮し、骨粗しょう症やがん、高血圧の予防、更年期障害の緩和などに寄与する¹⁵⁾¹⁶⁾。植物エストロゲンの中には GPER に作用するものもある。これまでに GPER のリガンドとなりうる植物エストロゲンのうち、食品成分として知られているものとして大豆イソフラボン的一种であるゲニステイン (4',5,7-trihydroxyisoflavone) がある。ゲニステインは大豆に含まれるフラボノイド化合物であり、日本人は日常的に摂取している。

インスリンを分泌する膵 β 細胞のアポトーシスを抑制することは、糖尿病の治療や発症予防につながるため重要である。Liu らの研究グループ¹⁷⁾は、ゲニステインが β 細胞や膵島において細胞内 cAMP を増加し、タンパクキナーゼ A (PKA) を活性化することを報告し

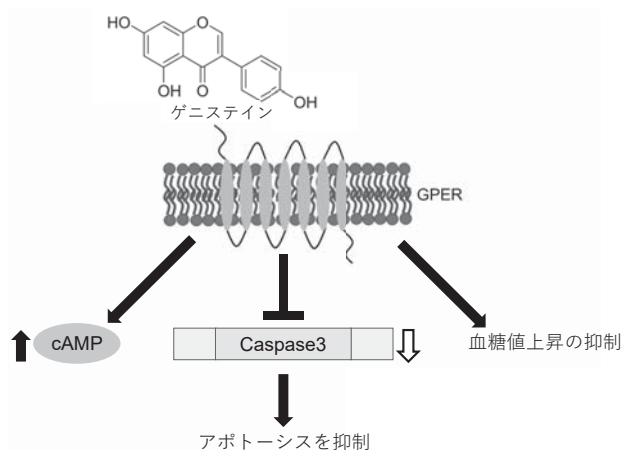


図2 ゲニステインによる抗糖尿病効果

ている。彼ら¹⁸⁾¹⁹⁾は、ゲニステインが cAMP/PKA に依存した ERK1/2 シグナル経路を活性化することで β 細胞の機能を調節する可能性を示し、また GPER に特異的な阻害剤 (G15) で処理された膵島あるいは GPER KO マウス由来の膵島ではゲニステインによる cAMP の増加が起こらないことも報告した。さらにゲニステインが GPER を媒介して抗糖尿病作用を示すか否かを評価するため、ストレプトゾトシン (STZ) 投与により高血糖状態にした WT マウスと GPER KO マウスにゲニステイン含有または非含有の高脂肪食を摂取させた。その結果、ゲニステイン摂取は WT マウスで上昇した血糖値を有意に低下させ、耐糖能と食後インスリンレベルを改善するが、GPER KO マウスで上昇した血糖値には影響しないことが明らかとなった。

長期的な高血糖状態は、 β 細胞のアポトーシスや機能不全に繋がる²⁰⁾。カスパーゼファミリーのひとつである caspase 3 は、アポトーシスの重要なメデイエーターのひとつである。STZ を投与した高脂肪食摂取 WT マウスの β 細胞量は大幅に減少し、膵島の構造が破壊された²¹⁾。高脂肪食を摂取した WT マウスにゲニステインを投与すると、STZ によって誘発された β 細胞量の減少、膵島構造の破壊、膵臓におけるインスリン含量の低下、そして活性型 caspase 3 の増加が抑制された¹⁹⁾。さらに *in vitro* の研究で β 細胞株 INS-1 細胞とマウス由来またはヒト由来の膵島細胞において、パルミチン酸と高濃度のグルコースによって誘発されたアポトーシス細胞の増加と caspase 3 活性の増加はゲニステインによって抑制された。パルミチン酸と高濃度のグルコースによる膵島細胞のアポトーシスはゲニステインと同様に E2 によっても抑制された。しかし ER アンタゴニスト ICI 182,780 は E2 によるアポトーシス抑制を阻害したが、ゲニステインによるアポトーシス抑制には影響を与えなかった。E2 によるアポトーシス抑制に ER が関与する可能性を示した結果は、ER α KO マウスを使って STZ によって誘発される β 細胞のアポトーシスを E2 が ER α を介して機能することを見いだした May ら²¹⁾ の結果と一致する。以上の結果から、 β 細胞でのゲニステインの作用は、E2 のような ER α を介したシグナルではなく、GPER を介したシグナルとして抗糖尿病効果を発揮していると推測された。

おわりに

本稿では GPER の活性化による抗肥満効果とそれに伴う抗糖尿病効果について紹介した。大豆イソフラボンの一種であるゲニステインは GPER を介して抗糖尿病効果を示す。ゲニステインは OVX マウスの体重と

脂肪細胞面積を減少させ、UCP1 の発現を上昇させるが²²⁾、これらはゲニステインが GPER を介して作用した結果である可能性が考えられた。閉経後における E2 投与は抗肥満効果や抗糖尿病効果を示すが、乳がんを発症するリスクを高めるなどの副作用がある。G-1 投与では子宮重量に影響を与えないことから²³⁾、GPER の活性化を活用した肥満や糖尿病に対する治療法は副作用が少ないため、今後の臨床応用が期待される。2005 年に E2 が GPER に作用することが発見されたが³⁾、GPER 下流の分子機構は未解明な部分が多く、今後さらなる解明が待たれる。GPER に関する分子機構の解明が進むとともに、ゲニステイン以外の GPER リガンドが食品成分から同定され、その成分による抗肥満および抗糖尿病薬の開発へと展開されることも大いに期待したい。

Key words :G protein-coupled estrogen receptor, genistein, obesity, diabetes

Division of Applied Life Sciences, Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University
Rina Sasaki, Naoki Harada, Ryoichi Yamaji
大阪府立大学大学院生命環境科学研究科応用生命科学専攻
佐々木 里那, 原田 直樹, 山地 亮一

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2020.10.15 受付)

文 献

- 1) Pi-Sunyer X (2009) The Medical Risks of Obesity. *Postgrad Med* **121**, 21-33
- 2) Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D, Fineberg SE, Waclawiw MA, James MK, Greendale GA (1997) Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. *J Clin Endocrinol Metab* **82**, 1549-1556
- 3) Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, Arterburn JB, Prossnitz ER (2005) A Transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science* **307**, 1625-1630
- 4) Davis KE, Carstens EJ, Irani BG, Gent LM, Hahner LM, Clegg DJ (2014) Sexually dimorphic role of G protein-coupled estrogen receptor (GPER) in modulating energy homeostasis. *Horm Behav* **66**, 196-207
- 5) Prossnitz ER, Barton M (2011) The G-protein-coupled estrogen

- receptor GPER in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* **7**, 715-726
- 6) Stubbins RE, Najjar K, Holcomb VB, Hong J, Núñez NP (2012) Estrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* **14**, 58-66
- 7) Sharma G, Hu C, Brigman JL, Zhu G, Hathaway HJ, Prossnitz ER (2013) GPER deficiency in male mice results in insulin resistance, dyslipidemia, and a proinflammatory state. *Endocrinology* **154**, 4136-4145
- 8) Sharma G, Hu C, Staquicini D, Brigman J, Liu M, Mauvais J F, Pasqualini R, Arap W, Arterburn J, Hathaway H J, Prossnitz E Z (2020) Preclinical efficacy of the GPER-selective agonist G-1 in mouse models of obesity and diabetes. *Sci Transl Med* **29**, 1625-1630
- 9) Miller DS, Parsonage S (1975) Resistance to slimming-adaptation or illusion? *Lancet* **305**, 773-775
- 10) Ricquier D (2005) Respiration uncoupling and metabolism in the control of energy expenditure. *Proc Nutr* **64**, 47-52
- 11) Zhang W, Bi S (2015) Hypothalamic regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)* **6**, 136
- 12) Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* **112**, 1796-1808
- 13) Straub RH (2007) The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* **28**, 521-574
- 14) Cantatore FP, Loverro G, Ingrosso AM, Lacanna R, Sassanelli E, Selvaggi L, Carozzo M (1995) Effect of oestrogen replacement on bone metabolism and cytokines in surgical menopause. *Clin Rheumatol* **14**, 157-160
- 15) Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB (2017) A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* **106**, 801-811
- 16) Amaral C, Toloí MRT, Vasconcelos LD, Fonseca MJV, Correia-da-Silva G, Teixeira N (2017) The role of soybean extracts and isoflavones in hormone-dependent breast cancer: aromatase activity and biological effects. *Food Funct* **8**, 3064-3074
- 17) Liu D, Zhen W, Yang Z, Carter JD, Si H, Reynolds KA (2006) Genistein acutely stimulates insulin secretion in pancreatic β -cells through a cAMP-dependent protein kinase pathway. *Diabetes* **55**, 1043-1050
- 18) Fu Z, Zhang W, Zhen W, Lum H, Nadler J, Bassaganya-Riera J, Jia Z, Wang Y, Misra H, Liu D (2010) Genistein induces pancreatic β -cell proliferation through activation of multiple signaling pathways and prevents insulin-deficient diabetes in mice. *Endocrinology* **151**, 3026-3037
- 19) Luo J, Wang A, Zhen W, Wang Y, Si H, Jia Z, Alkhalidy H, Cheng Z, Gilbert E, Xu B, Liu D (2018) Phytonutrient genistein is a survival factor for pancreatic β -cells via GPR30-mediated mechanism. *J Nutr Biochem* **58**, 59-70
- 20) Poitout V, Robertson RP (2002) Secondary β -cell failure in type 2 diabetes—a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* **143**, 339-342
- 21) May CL, Chu K, Hu M, Ortega CS, Simpson ER, Korach KS, Tsai MJ, Mauvais-Jarvis F (2006) Estrogens protect pancreatic β -cells from apoptosis and prevent insulin-deficient diabetes mellitus in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* **103**, 9232-9237
- 22) Shen HH, Huang SY, Kung CW, Chen SY, Chen YF, Cheng PY, Lam KK, Lee YM (2019) Genistein ameliorated obesity accompanied with adipose tissue browning and attenuation of hepatic lipogenesis in ovariectomized rats with high-fat diet. *J Nutr Biochem* **67**, 111-122
- 23) Meyer MR, Fredette NC, Howard TA, Hu C, Ramesh C, Daniel C, Amann K, Arterburn JB, Barton M, Prossnitz ER (2014) G protein-coupled estrogen receptor protects from atherosclerosis. *Sci Rep* **4**, 7564