

Dumont KD, et al. Sensory-neuron-derived CGRP $\alpha$  controls white adipocyte differentiation and tissue plasticity. Cell Rep 2025; 44:116613.

【背景・目的】脂肪組織は代謝調節に中心的な役割を果たしている。白色脂肪組織は中性脂肪の形でエネルギー源を貯蔵し、褐色脂肪組織は熱産生を行う。交感神経活動がノルエピネフリンを介して脂肪分解や熱産生を促進したり、インスリンやグルカゴンといったペプチドホルモンによっても脂質代謝は調節されている。CGRP やサブスタンス P (SP) が脂肪組織に存在することも以前から知られているが、その機能については不明な点が多い。脂肪組織にも感覚神経が分布していることが明らかにされている。本研究は、感覚神経由来の CGRP $\alpha$  が脂肪細胞機能に及ぼす影響を解析している。

【方法・結果】雄性マウスから分離した間質血管細胞群 (stromal vascular fraction) 由来の脂肪細胞に対してノルエピネフリン、CGRP $\alpha$ 、SP、ニューロペプチド Y (NPY) を作用させた。ノルエピネフリンは、酸化的リン酸化経路に顕著な影響を示した (既知の結果の確認)。CGRP $\alpha$  は 294 個の遺伝子の発現を変化させ (117 個は上昇、177 個は低下)、そのうちの 68 個は NPY によっても発現変化が認められた。一方、SP による遺伝子発現変化はほとんど認められなかった。CGRP $\alpha$  が変化させた遺伝子群には、細胞遊走、細胞外マトリックスのリモデリング、炎症に関連するものが多く含まれており、脂肪細胞や軟骨細胞分化に関する経路との関連性も示された。さらに、培養細胞系で CGRP $\alpha$  が白色脂肪前駆細胞の成熟脂肪細胞への分化を抑制し、同時に酸化的リン酸化、MYC 標的、DNA 修復に関与する経路の抑制が観察された。なお、この際に細胞数の増減は認められず、CGRP $\alpha$  は細胞死や細胞増殖には明らかな影響を及ぼさないものと考えられた。このような変化は、CGRP 受容体拮抗薬である olcegepant によって拮抗されたため (添加後 2~4 日目における阻害が重要)、古典的な CGRP 受容体を介する反応と考えられた。一方、olcegepant 単独投与は脂肪前期細胞の分化に明らかな影響を与えなかった。脂肪細胞の分化には特定の転写因子の作用が関与する。CGRP $\alpha$  は、*Cebpb*、*Cebpd*、*Cebpa*、*Pparg* といった脂肪細胞の分化に重要な働きをする転写因子の遺伝子発現パターンを変化させていることが明らかになった。脂肪細胞産生に関与する転写因子 *Zfp423* と *Prdm16* の発現レベルは CGRP $\alpha$  によって有意に抑制されていた。一方で、サイトカイン-サイトカイン受容体相互作用などの炎症作用や細胞外マトリックスのリモデリング作用に関連した経路は活性化されていた。

マウスの鼠径部白色脂肪組織 (iWAT) に寒冷刺激を加えると、脂肪細胞分化が促進される。アデノ関連ウイルスベクターを用いて iWAT 内で CGRP $\alpha$  を過剰発現させた状態を作り出し寒冷刺激を加えると通常の組織に比較して、脂肪細胞の肥大を引き起こすことが観察された。一方、iWAT の感覚神経で、CRISPR 干渉により CGRP $\alpha$  発現を抑制させると、脂肪細胞サイズは若干の増加を示した。ただし、その程度は CGRP $\alpha$  発現上昇時に比べてわずかであった。

CGRP 関連抗体薬や受容体拮抗薬は片頭痛治療に広く応用されている。これらの薬剤を投与された患者のデータベースを解析したところ、有意な体重減少と血糖値低下が明らかとなった。

【結論・コメント】感覚神経 CGRP $\alpha$  は白色脂肪組織内で、脂肪前駆細胞の成熟脂肪細胞への分化を抑制し、炎症反応や細胞外マトリックス・リモデリングを促進させることが明らかとなった。CGRP $\alpha$  が多様な作用をもった pleiotropic な分子であることが改めて認識されたといえる。片頭痛治療で CGRP 機能を抑制することで、全身の代謝にも影響が生じる可能性が示され、軽度な変化ではあるが、データベースを解析すると体重減少や血糖値低下が明らかにされた。Atogepant は海外の臨床試験では体重減少が指摘された (Peterlin BL, et al. Cephalalgia. 2024 Dec;44(12):3331024241299753.)。もともと体重

が低いためか日本人データではそのような指摘はなかった (Matsumori Y, et al. Cephalalgia. 2025 Sep;45(9):3331024251374569.)。しかし、本邦でも CGRP 関連薬剤はより広く用いられることになるため、患者の代謝面の変化についても留意する必要があるかもしれない。