

エネルギー消費代謝を制御する褐色脂肪細胞の発生機構と生理的役割の解明

Development Mechanism and Physiological Roles of Brown Fat Regulating Energy Expenditure

河田 照雄 (KAWADA TERUO)

京都大学・大学院農学研究科・教授



研究の概要

熱産生機能を担う褐色脂肪組織は高い脂肪異化能を有する組織で、肥満との相関が明らかになりつつあるため、肥満症に対する新たな標的組織として認識されつつある。本研究では褐色脂肪組織を構成する褐色脂肪細胞の分化・発達および生理的役割について明らかにすべく種々の検討を行った。褐色脂肪組織の活性を動物個体レベルで非侵襲的に評価する系を樹立するため、褐色脂肪特異的蛍光タンパク質レポータートランスジェニックマウスの作製を行った。また、新規褐色脂肪細胞株を用いた褐色脂肪発生・発達の分子細胞生物学的解析を行い、褐色脂肪細胞の活性調節に関与しうる因子を複数明らかにした。さらに、褐色脂肪の発生、機能増強をもたらす食品成分について探索し、その候補物質を同定した。これらの研究成果は、肥満に対する新たな予防・治療戦略の提案に寄与することが期待される。

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：食品機能、代謝生理、栄養生化学

1. 研究開始当初の背景

中性脂肪蓄積機能を有する脂肪組織は、白色脂肪組織と褐色脂肪組織に大別される。両脂肪組織の機能は大きく異なり、白色脂肪組織が余剰エネルギーの蓄積を担う一方、褐色脂肪組織は脂肪を基質として分解し、熱産生を行なっている。褐色脂肪組織は成人では少量しか存在しないが、その存在量と活性が肥満の発症と密接に関与することが明らかになりつつあり、肥満症に対する新たな標的組織であると認識されるに至っている。

2. 研究の目的

既述のように褐色脂肪組織はその活性が肥満と深く関わるため、その分化・増殖過程を理解することは極めて重要である。本研究では褐色脂肪細胞の分化・増殖機構と生理的役割を解明するために、発生工学的手法、蛍光イメージング法を駆使した動物個体レベルでの新しい評価系開発および、ヒト由来多能性幹細胞を活用した詳細な分子機構の解析を目的としている。さらに、褐色脂肪の発生、機能増強をもたらす食品成分について探索し、その作用機序を解明することを目的としている。

3. 研究の方法

動物個体レベルで非侵襲的な褐色脂肪細胞の活性評価を可能とするため、蛍光タンパク質導入マウスの作成を行った。また、ヒトおよびマウス由来モデル細胞や実験動物を用い、褐色脂肪細胞の高い熱産生機能において中心的な役割を担う脱共役タンパク質1 (UCP-1)の発現、および褐色脂肪細胞の高脂肪酸異化能力を指標に、褐色脂肪細胞機能調節に関与しうる因子について検討を行った。

4. これまでの成果

4-1. 褐色脂肪特異的蛍光タンパク質レポータートランスジェニックマウスの作製

食品などの環境因子による組織型褐色脂肪および非組織型褐色脂肪の発生・発達機構を *in vivo* で解析するために、褐色脂肪細胞特異的に蛍光タンパク質を生産する遺伝子改変マウスの作製を行った。現在、より蛍光シグナルが高い line の選抜を行うとともに、寒冷暴露やアドレナリン受容体アゴニストにより、蛍光シグナルが白色脂肪組織において、誘導されるか検討を行なっている。

4-2. 新規褐色脂肪細胞株を用いた褐色脂肪発生・発達の分子細胞生物学的解析

4-2-1. 褐色脂肪の増強因子の検討

ヒト培養白色脂肪細胞である hMADS を連携研究者であるフランス科学研究機構 Amri 博士より提供を受け、白色脂肪細胞および褐色様脂肪細胞（非組織型褐色脂肪）においてエネルギー消費を増加させる外因性因子及び内因性因子の探索とそれらの作用機構を詳細に検討した。その結果、白色脂肪細胞のエネルギー消費が PPAR α リガンドにより亢進すること、さらに甲状腺ホルモンにより白色脂肪細胞が、UCP1 を発現するとともに、酸素消費即ち脂肪分解、エネルギー代謝が亢進する褐色様脂肪細胞（非組織型褐色脂肪）に分化することを見出した。

さらに、本研究の実施過程で、白色脂肪細胞および褐色脂肪細胞の主要な分化・形成制御転写因子である PPAR γ の脂肪細胞の内因性リガンドとして、イソプレノイド生合成過程で生成されるファルネシルピロリン酸を見出した。

4-2-2. 褐色脂肪の退縮因子の検討

肥満や加齢に伴い、褐色脂肪細胞が減少することが知られている。そこで、肥満や加齢により白色脂肪組織内で炎症性サイトカインが増加することに着目し、炎症性サイトカインと褐色脂肪細胞の発生について検討した。非組織型褐色脂肪細胞のモデル細胞系を樹立し、UCP-1 の mRNA 発現量を指標に褐色脂肪細胞と炎症性サイトカインの検討を行った。その結果、炎症性サイトカインの一種である TNF- α によって、 β アドレナリン受容体作動薬による UCP-1 発現誘導が有意に抑制されることが明らかとなった。また、その作用機構として、ERK の活性化を介した CREB、ATF2 の活性低下が関与していることを示した。

4-3. 褐色脂肪の発生、機能増強をもたらす食品成分や化合物の系統的解析と応用基盤の確立

食品由来成分中に褐色脂肪機能増強因子を見出すべく検討を行った。UCP-1 発現量を指標に検討したところ、いくつかの食品成分摂取時に UCP-1 の発現上昇が確認された。本成分摂取は、体脂肪蓄積抑制および肥満に伴う代謝異常症の発症抑制をもたらしたことから、これらの食品成分が褐色脂肪細胞機能を亢進させ、肥満に伴う代謝異常症の発症抑制に有用である可能性を示した。現在これらの食品成分の UCP-1 発現亢進のメカニズムについて検討中である。

5. 今後の計画

5-1. 褐色脂肪特異的蛍光タンパク質レポータートランスジェニックマウスの作製

トランスジェニックマウスの line 選抜を行ったのち、食品成分や薬剤投与による褐色脂肪細胞の経時的な活性評価を行う。

5-2. 新規褐色脂肪細胞株を用いた細胞分化・増殖に関する詳細な分子機構解明

新規褐色脂肪細胞株を用い、褐色脂肪細胞の活性調節に関与する因子に関する更なる検討を行い、褐色脂肪細胞の活性調節機構を明らかにする。

5-3. 褐色脂肪の発生、機能増強をもたらす食品成分や化合物の系統的解析と応用基盤の確立

褐色脂肪の活性を制御しうる化合物の更なる探索・同定を行い、作用機構、有用性について精査する。

6. これまでの発表論文等

1. Sakamoto T, Takahashi N, Sawaragi Y, Naknukool S, Yu R, Goto T, Kawada T. Inflammation induced by RAW macrophages suppresses the UCP1 mRNA induction via ERK activation in 10T1/2 adipocytes. Am J Physiol Cell Physiol. in press. 2013.
本論文を評価した同誌 **Editorial Focus** (doi:10.1152/ajpcell.00022.2013)
2. Lee JY, Takahashi N, Yasubuchi M, Kim YI, Hashizaki H, Kim MJ, Sakamoto T, Goto T, Kawada T. Triiodothyronine induces UCP-1 expression and mitochondrial biogenesis in human adipocytes. Am J Physiol Cell Physiol. 302:C463-C472. 2012.
3. Goto T, Nagai H, Egawa K, Kim YI, Kato S, Taimatsu A, Sakamoto T, Ebisu S, Hohsaka T, Miyagawa H, Murakami S, Takahashi N, Kawada T. Farnesyl pyrophosphate regulates adipocyte functions as an endogenous PPAR γ agonist. Biochem J. 438:111-119. 2011.
本論文を評価した同誌 **Commentary** (doi:10.1042/BJ20110996)
4. Goto T, Lee JY, Teraminami A, Kim YI, Hirai S, Uemura T, Inoue H, Takahashi N, Kawada T. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha stimulates both differentiation and fatty acid oxidation in adipocytes. J Lipid Res. 52:873-884. 2011.

他 原著論文 30 報など

河田照雄：平成 25 年度日本栄養・食糧学会賞受賞

ホームページ等

<http://www.foodfunc.kais.kyoto-u.ac.jp/index.html>