

褐色脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞の制御機構と臨床的意義

米代 武司, 梶村 真吾

1. はじめに

ヒトを含めた恒温動物は、数°Cから数十°Cの幅で日内変動あるいは季節変動する環境温度に敏感に反応し、深部体温を厳格に制御している。褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞は、寒冷曝露に応じて熱を産生する特殊な脂肪細胞として、寒冷環境での体温維持に寄与している。これらの脂肪細胞が持つ熱産生・エネルギー消費活性は、体温調節能のみならず、肥満や代謝性疾患の予防にも役立つことが期待されている。褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞は、脱共役タンパク質 (uncoupling protein 1 : UCP1) を発現し、熱産生能を有する点は共通しているが、細胞の起源や機能制御機構は異なることがわかってきている。特に、ヒト成人の褐色脂肪組織 (brown adipose tissue : BAT) が主にベージュ脂肪細胞により構成されている事実は、BATを標的とした肥満予防法を探索する上で重要であろう。本稿では、褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞の特徴と違いを述べたのちに、成人のBATを構成するベージュ脂肪細胞に焦点を絞り、分子制御機構と肥満予防効果について解説する。

2. 褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞の特徴

古典的な褐色脂肪細胞は、小型げっ歯類、特に冬眠動物で発達しており、肩甲骨間や腋窩、腎周囲に褐色脂肪細胞塊として存在している¹⁾。褐色脂肪細胞の分化と組織形成は胎仔期に完成するのに対し、ベージュ脂肪細胞の分化は寒冷環境への曝露や一部の糖尿病治療薬の投与などの刺激に応じて誘導され、刺激がなくなると消失していく。この誘導性・可塑性は、発生時より存在し続ける“既存型”の褐

色脂肪細胞や白色脂肪細胞と比して最大の特徴といえる。

形態学的特徴としては、ベージュ脂肪細胞は褐色脂肪細胞に類似しており、細胞内に多房性脂肪滴を持ち、特異的タンパク質UCP1を発現したミトコンドリアに富んでいる。単房性脂肪滴を持ち細胞質に乏しい白色脂肪細胞とは対照的である。機能的特徴をみると、余剰エネルギーを中性脂肪として貯蔵する白色脂肪細胞とは異なり、褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞はUCP1が酸化的リン酸化を脱共役させることにより、熱産生を行う。これらの点では、ベージュ脂肪細胞は褐色脂肪細胞と似ているといえるが、以下の点ではむしろ白色脂肪細胞に近い。まず存在部位として、マウスでは褐色脂肪細胞は肩甲骨間や腎周囲に細胞塊を形成して局在するのに対し、ベージュ脂肪細胞は鼠径部などの白色脂肪組織中に誘導的かつ散在的に出現する(図1)。この現象は、白色脂肪の褐色化 (browning of white fat) と呼ばれる。次に発生活源として、褐色脂肪細胞は骨格筋と共通するMyogenic factor 5 (Myf5) を発現する筋前駆細胞に由来するのに対し、ベージュ脂肪細胞は白色脂肪細胞同様、Myf5陰性で、platelet-derived growth factor receptor α (PDGFR α) やsmooth muscle actin (SMA) を発現する前駆脂肪細胞に由来する。このように、ベージュ脂肪細胞は褐色脂肪細胞や白色脂肪細胞と類似の特徴と相反する特徴を併せ持っているため、単に白色脂肪細胞が性質を変化させたものではなく、第三の脂肪細胞と考えた方がよいであろう。

近年、陽電子画像診断法 (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography : FDG-PET) を用いた研究により、ヒトでも一定量、BATが存在することは明らかになった²⁾。ヒトにおけるBATの存在部位は、肩甲骨間、腎周囲、鎖骨上窩部、腋下部、傍脊椎部などである(図1)。このうち、肩甲骨間のBATの遺伝子発現パターンはマウスの古典的褐色脂肪細胞とよく似ていることから³⁾、ヒト肩甲骨間のBATは古典的褐色脂肪細胞により構成されていると考えられている。この肩甲骨間BATは新生児や乳幼児で認められるが、成人では認められない。成人のBATは鎖骨上窩下部や腋下部、傍脊椎部に分布している(図1)。著者らのグループは、成人の鎖骨上窩部のBATから単一クローンに由来する細胞株を樹立してトランスクリプトームを解析し、その遺伝子発現プロファイルがマウスベージュ脂肪細胞と酷似していることを明らかにした⁴⁾。これ

カリフォルニア大学サンフランシスコ校糖尿病センター (35 Medical Center Way, Room 1023, San Francisco, CA 94143-0669)

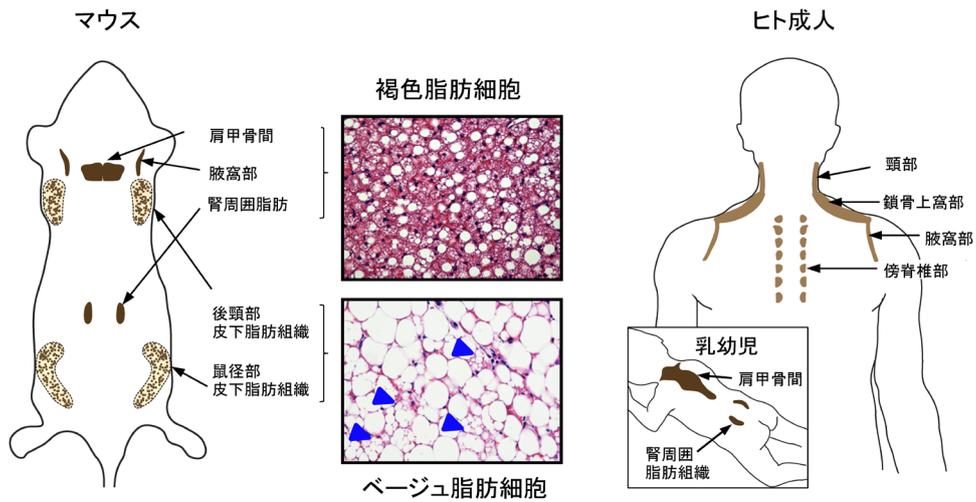
Brown and beige adipocyte homeostasis: From mechanisms to clinical relevance

Takeshi Yoneshiro and Shingo Kajimura (University of California San Francisco, Diabetes Center, 35 Medical Center Way, Room 1023, San Francisco, CA 94143-0669)

本論文の図版はモノクロ (冊子版) およびカラー (電子版) で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2017.890917

© 2017 公益社団法人日本生化学会



	褐色脂肪細胞	ベージュ脂肪細胞	白色脂肪細胞
主な局在部位	肩甲骨間, 腋窩部, 腎臓周囲 (マウス) 肩甲骨間, 腎臓周囲 (ヒト, 乳幼児)	後頸部, 鼠径部の皮下脂肪組織 (マウス) 鎖骨上窩部, 傍脊椎部, 頸部, 腋窩部 (ヒト成人)	全身の皮下, 内臓周囲など (マウス, ヒト)
細胞起源	筋前駆細胞 (<i>Eng⁺, Myf5⁺, Pax7⁺</i>)	前駆脂肪細胞 (<i>Sma⁺, Pdgfra⁺, Pdgfrb⁺</i>)	
存在形態	既存型	誘導型	既存型
構造形態	多房性脂肪滴, 多数のミトコンドリア		単房性脂肪滴 少ない細胞質
生理的機能	エネルギーの消費 (代謝的熱産生)		エネルギーの貯蔵と放出 アディポカインの分泌

図1 褐色脂肪細胞, ベージュ脂肪細胞の局在と特徴 (文献1より改変引用)

らの事実から, 成人が持つBATは主にベージュ脂肪細胞により構成されていることが示唆された。このことは, 成人のBAT活性が夏に最小になり, 冬に最大になる, すなわち誘導性および可塑性を持つという事実によっても支持される²⁾。なお, ヒトでは, 褐色脂肪細胞で構成される組織と, ベージュ脂肪細胞で構成されている組織の両者が総じて“BAT”と呼ばれている点には注意されたい。

FDG-PETでは, 糖取り込み活性を指標にBATの代謝活性を定量的に評価することができる。ヒトBATの代謝活性は加齢とともに徐々に低下するが, その機能低下速度は, 褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞の間で大きく異なる。前述のように, 古典的褐色脂肪細胞で構成される部位 (肩甲骨間など) のBATは新生児では豊富に存在するものの, 乳幼児期以降に急速に退縮し, 青年期以降ではほぼ認められなくなる (図1)。それに比べ, 鎖骨上窩部などのベージュ脂肪細胞で主に構成される部位のBATにおける加齢変化は緩やかである。たとえば日本人の場合, 成人し

た時点で約50%の人で鎖骨上窩部および傍脊椎にBATが検出され, 50代でも10%程度の人で保持されている⁵⁾。以上を踏まえると, 肥満予防のためのターゲットとしては, 肩甲骨間のBAT (古典的褐色脂肪細胞) よりむしろ, 鎖骨上窩部などのBAT, すなわちベージュ脂肪細胞が第一候補となる。

3. ベージュ脂肪細胞の分子制御機構: PRDM16, CK2, オートファジー

成人のBATはベージュ脂肪細胞で構成されていると思われるため, ベージュ脂肪細胞の恒常性の制御機構を解明することは重要である。ここでは, ベージュ脂肪細胞への分化決定因子としてPR domain containing protein 16 (PRDM16), 分化抑制因子としてカゼインキナーゼ2 (CK2), いったん分化したベージュ脂肪細胞の白色化を決定する要因としてオートファジー (autophagy) を例にあ

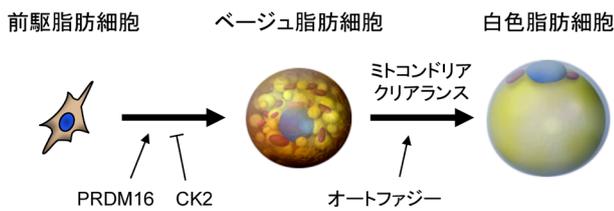


図2 ベージュ脂肪細胞の制御因子

げ、紹介する。

PRDM16は、褐色脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞への分化誘導スイッチとして重要な役割を担う転写因子である。PRDM16はC/EBP β と複合体を形成し、メチル基転移活性を持つことにより、Myf5陽性細胞から褐色脂肪細胞への分化を誘導する⁶⁾。著者らのグループは、PRDM16転写複合体のメチル基転移活性を担う唯一のヒストンメチル化酵素として、リシンメチルトランスフェラーゼEHMT1を同定した⁷⁾。PRDM16・EHMT1複合体は、マウスのBATにおいて骨格筋関連遺伝子発現を抑制し、前駆褐色脂肪細胞から褐色脂肪細胞に分化するための遺伝子プログラムを起動する役割を担っている。さらに、PRDM16はresistinなどの白色脂肪関連遺伝子の発現を抑制し、ベージュ脂肪関連遺伝子プログラムを誘導する働きも持っており、前駆脂肪細胞からベージュ脂肪細胞の分化スイッチとしても非常に重要な役割を担っている (図2)。

PRDM16とは逆に、CK2はベージュ脂肪細胞への分化を抑制する分子である (図2)。寒冷刺激による褐色脂肪細胞、ベージュ脂肪細胞の活性化において、最も重要な経路の一つとして、交感神経-ノルアドレナリン- β アドレナリン受容体系が知られている。この経路を介した熱産生プログラムを制御する未知の細胞内シグナル経路を探索するため、著者らのグループは、ノルアドレナリン刺激を与えた各種脂肪細胞をリン酸化プロテオームに供した⁴⁾。その結果、熱産生との関係が既知であるERKやプロテインキナーゼAなどとならんで、CK2が、白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞、ベージュ脂肪細胞の間で異なるプロファイルを示すことがわかった。CK2の活性はノルアドレナリンの刺激により白色脂肪細胞において選択的に上昇した。また、CK2のノックダウンやCK2阻害剤により、白色脂肪組織の褐色化が誘導され、UCP1発現量が上昇した。さらに、マウスにCK2阻害剤やCk2遺伝子のアンチセンスオリゴを投与すると、エネルギー消費量が増加し、肥満や糖代謝、脂肪肝が改善した。今後、CK2経路の抑制法が確立され、新規の肥満、糖尿病治療に役立つことが期待される。

褐色脂肪細胞では、寒冷刺激を解除してもUCP1発現量は減少するものの、細胞自体は存在し続ける。一方、ベージュ脂肪細胞は、寒冷刺激や β 3アドレナリン受容体作動薬投与により出現するが、刺激が解除されると徐々に消

失する。著者らのグループは最近、ベージュ脂肪細胞の消失がオートファジーによるミトコンドリアクリアランスによって制御されていることを報告した⁸⁾。マウスに β 3アドレナリン受容体作動薬を7日間投与した後、投与終了時(0日後)、5日後、15日後に鼠径部白色脂肪組織を採取し、白色脂肪のベージュ化を組織学的に解析し、オートファジーマーカーLC3のタンパク質発現量を調べた。その結果、 β 3アドレナリン受容体作動薬投与前に比べ投与終了後には顕著なベージュ化と同時にLC3発現量の減少が認められた。一方、投与終了から5日後と15日後にはLC3発現量が上昇していた。これに付随して、投与終了から15日後の時点でベージュ脂肪細胞は約半数が、20日の時点で90%以上が白色脂肪細胞に置き換わっていた。次に、オートファジーとベージュ脂肪細胞の関係をより直接的に検証するため、オートファジー制御分子であるAtg5またはAtg12を褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞特異的にノックアウトしたマウスを作製した。これらのノックアウトマウスに β 3アドレナリン受容体アゴニストを慢性投与したところ、白色脂肪のベージュ化は野生型マウスと同等に起こったが、投与終了後のベージュ脂肪細胞の白色化は起こりにくかった。これらの変化はミトコンドリア量やミトコンドリア関連遺伝子発現量と密接に関連していた。さらに、褐色脂肪細胞・ベージュ脂肪細胞特異的Atg12ノックアウトマウスに7日間、 β 3アドレナリン受容体作動薬を投与して白色脂肪のベージュ化を誘導したのちに高脂肪食を与えたところ、同条件の対照マウスに比べて食事性肥満と耐糖能異常、インスリン抵抗性が改善されていた。これらの結果から、ベージュ脂肪細胞の消失は、オートファジーによるミトコンドリアクリアランスによって制御されていることが示唆された (図2)。

4. ヒトBATを刺激標的とした臨床研究

ヒトではBAT活性が高いほど加齢に伴う内臓脂肪蓄積が起こりにくいので⁵⁾、BATの活性化を繰り返し行えば肥満を軽減できるかもしれない。この仮説を検証するため、健常被験者を対象に室温17°C、2時間の寒冷刺激を毎日、6週間行ったところ、FDG-PETで評価したBATの代謝活性が顕著に上昇し、体脂肪が減少した⁹⁾。BAT活性変化量と体脂肪変化量の間には負の相関が認められた。この結果により、ヒトBATが肥満を軽減するための有効な刺激標的になることが明らかになった。寒冷刺激によるBATの増量は、健常者のみならず、肥満患者や糖尿病患者でも可能であることが確認されている¹⁰⁾。続いて我々は、寒冷刺激に代わる簡便で臨床応用可能なヒトBAT活性化方法を模索し、温度センサー transient receptor potential (TRP) チャンネルを化学的に活性化できる食品成分に着目した。マ

ウスでは、TRPアゴニストであるカプシノイド（カプサイシンの類縁体）の経口投与により、体脂肪蓄積や耐糖能異常が改善し、それらの効果はUCP1の活性化に起因する¹¹⁾。ヒトでの効果を検証したところ、カプシノイドを経口摂取することでBAT活性依存的にエネルギー消費が亢進することがわかった^{5,9)}。ほかにもさまざまなTRP刺激性食品成分が知られており、そのいくつかはヒトBATの活性化能を有することが確認されている。寒冷刺激とは異なり、食品成分を日常的に摂取することは比較的容易であるため、BATを標的とした肥満対策が現実的になってきた。

ヒトBATが体脂肪蓄積を制御することを考えれば、その結果として糖尿病のリスクを軽減することは想像にたたくない。実際、骨格筋震え熱産生が起らない程度のマイルドな寒冷刺激を5時間行くと、BAT活性が高い者でのみ、インスリン感受性が高まる¹²⁾。さらに我々は、ヒトBATの代謝活性が体脂肪依存的にはもちろん、体脂肪とは独立して血糖値とHbA1cの規定因子となっていることを見いだした¹³⁾。このことは、ヒトBATが熱産生以外の機能を有し、耐糖能を制御している可能性を示唆している。詳細なメカニズムは不明であるが、ベージュ脂肪細胞が内分泌器官として糖代謝制御分子を分泌している可能性があるだろう¹⁴⁾。

5. おわりに

肥満の治療には適切な食事管理と習慣的な運動が最も効果的であることはいうまでもないが、その継続は容易ではない。事実、食事療法や運動療法が着実に改良されていく一方で、肥満者は世界中で増加の一途をたどっている。したがって、生活習慣の改善が困難な場合の第二、第三の選択肢を探索することは重要である。

本稿では、褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞の相違点と制御機構、抗肥満・抗糖尿病効果について紹介した。褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞を活性化する方法はいくつも提案されているものの、副作用なしに臨床応用されているものはまだない。ベージュ脂肪細胞の誘導性と可塑性はヒ

トでも維持されているため、今後、この誘導性と可塑性の詳細な制御機構が解明されれば、効果的なヒトBATの活性化方法、ひいては肥満関連疾患の新たな予防・治療法の考案に役立つであろう。

文 献

- 1) Sidossis, L. & Kajimura, S. (2015) *J. Clin. Invest.*, **125**, 478–486.
- 2) Saito, M., Okamatsu-Ogura, Y., Matsushita, M., Watanabe, K., Yoneshiro, T., Nio-Kobayashi, J., Iwanaga, T., Miyagawa, M., Kameya, T., Nakada, K., Kawai, Y., & Tsujisaki, M. (2009) *Diabetes*, **58**, 1526–1531.
- 3) Lidell, M.E., Betz, M.J., Dahlqvist Leinhard, O., Heglund, M., Elander, L., Slawik, M., Mussack, T., Nilsson, D., Romu, T., Nuutila, P., Virtanen, K.A., Beuschlein, F., Persson, A., Borga, M., & Enerbäck, S. (2013) *Nat. Med.*, **19**, 631–634.
- 4) Shinoda, K., Ohyama, K., Hasegawa, Y., Chang, H.Y., Ogura, M., Sato, A., Hong, H., Hosono, T., Sharp, L.Z., Scheel, D.W., Graham, M., Ishihama, Y., & Kajimura, S. (2015) *Cell Metab.*, **22**, 997–1008.
- 5) Yoneshiro, T. & Saito, M. (2015) *Ann. Med.*, **47**, 133–141.
- 6) Kajimura, S., Seale, P., Kubota, K., Lunsford, E., Frangioni, J.V., Gygi, S.P., & Spiegelman, B.M. (2009) *Nature*, **460**, 1154–1158.
- 7) Ohno, H., Shinoda, K., Ohyama, K., Sharp, L.Z., & Kajimura, S. (2013) *Nature*, **504**, 163–167.
- 8) Altshuler-Keylin, S., Shinoda, K., Hasegawa, Y., Ikeda, K., Hong, H., Kang, Q., Yang, Y., Perera, R.M., Debnath, J., & Kajimura, S. (2016) *Cell Metab.*, **24**, 402–419.
- 9) Yoneshiro, T., Aita, S., Matsushita, M., Kayahara, T., Kameya, T., Kawai, Y., Iwanaga, T., & Saito, M. (2013) *J. Clin. Invest.*, **123**, 3404–3408.
- 10) Hanssen, M.J., Hoeks, J., Brans, B., van der Lans, A.A., Schaart, G., van den Driessche, J.J., Jörgensen, J.A., Boekschoten, M.V., Hesselink, M.K., Havekes, B., Kersten, S., Mottaghy, F.M., van Marken Lichtenbelt, W.D., & Schrauwen, P. (2015) *Nat. Med.*, **21**, 863–865.
- 11) Okamatsu-Ogura, Y., Tsubota, A., Ohyama, K., Nogusa, Y., Saito, M., & Kimura, K. (2015) *J. Funct. Foods*, **19**, 1–9.
- 12) Chondronikola, M., Volpi, E., Børsheim, E., Porter, C., Annamalai, P., Enerbäck, S., Lidell, M.E., Saraf, M.K., Labbe, S.M., Hurren, N.M., Yfanti, C., Chao, T., Andersen, C.R., Cesani, F., Hawkins, H., & Sidossis, L.S. (2014) *Diabetes*, **63**, 4089–4099.
- 13) Matsushita, M., Yoneshiro, T., Aita, S., Kameya, T., Sugie, H., & Saito, M. (2014) *Int. J. Obes.*, **38**, 812–817.
- 14) Kajimura, S. (2017) *Nat. Rev. Endocrinol.*, **13**, 69–70.

著者寸描

●米代 武司 (よねしろ たけし)



カリフォルニア大学サンフランシスコ校糖尿病センター研究員。博士 (医学)。

■略歴 2007年天使大学看護栄養学部卒業。13年北海道大学大学院医学研究科修了。同年日本学術振興会特別研究員 (北海道大学医学研究科・獣医学研究科)。16年より現職。

■研究テーマと抱負 褐色脂肪細胞、

ベージュ脂肪細胞の熱産生制御機構と、基質消費能力を標的とした抗肥満効果を明らかにすることをテーマとしています。研究を通じてヒトの健康増進に貢献したいと考えて、日々、研究に励んでいます。

■趣味 映画鑑賞、バドミントン。