

褐色脂肪組織における小胞体-ミトコンドリア間 クロストークシグナルを介した熱産生

門脇 寿枝, 西頭 英起

1. はじめに

哺乳動物の脂肪組織には、白色脂肪組織と褐色脂肪組織の2種類があり、それぞれ白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞から構成され、組織量としては大半が白色脂肪組織で占められる。生理的役割としては、白色脂肪細胞が余剰エネルギーを中性脂肪として脂肪滴に貯蔵し、栄養枯渇時に脂肪酸とグリセロールに分解しエネルギー供給を行うのに対し、褐色脂肪細胞は寒冷環境や多食において熱産生を行うと同時にエネルギーを消費する。近年、これらに加えてベージュ脂肪細胞と呼ばれる褐色脂肪細胞と同等の形態および機能を持つ細胞の存在が明らかとなり¹⁾、成人の褐色脂肪組織の多くはベージュ脂肪細胞からなると報告された²⁾。褐色脂肪組織による熱産生は、恒温動物の寒冷環境における体温調節に必須であるが、ヒトではその意義が大きく異なる。飽食、運動量減少という現代の生活習慣において、全身性代謝維持の面から熱産生によるエネルギー消費は、重要な生体機能の一つである。このように重要な熱産生システムの破綻は、肥満や糖尿病などのメタボリックシンドロームにつながり、その対策は重大な課題といえる。本稿では、褐色脂肪組織での熱産生とエネルギー代謝のメカニズムについて概説するとともに、最近筆者らが明らかにした、細胞小器官（オルガネラ）であるミトコンドリアと小胞体の連携シグナルによって発信される熱産生の分子機構を紹介する。

2. 熱産生とエネルギー消費

恒温動物では、体温調節のため熱の放散と産生を balan

スよく制御している。熱産生のシステムとして、骨格筋を震わせることで起こる「ふるえ熱産生」と細胞がシグナル伝達を介してミトコンドリアから発生する「非ふるえ熱産生」がある。寒冷環境において、皮膚の温度受容器によって感知された情報が脳へ伝えられ、体温調節中枢である視床下部の視索前野に入力されると、体温調節反応のための指令が出され、視床下部背内側核および淡蒼線核を経て、脊髄の運動神経へと伝えられ、最終的に骨格筋が震えることで熱が産生される³⁾。このようなふるえ熱産生は短期的適応のための生体反応で、ウイルスや微生物などの感染による発熱時にも起こる。一方、長期的適応に重要な非ふるえ熱は、主に褐色脂肪組織や筋組織を利用してふるえを伴わない方法で産生される。褐色脂肪組織では、冬眠動物の覚醒時の体温上昇や小型齧歯類の寒冷環境での体温維持で熱産生が起こる。ヒトでは母胎からの出生後の環境温度低下時の体温維持のために、新生児期に発達した褐色脂肪組織による熱産生が重要となる。従来、ヒトでは加齢に伴い褐色脂肪組織は消失すると考えられていたが、近年、成人でも鎖骨上窩部や傍脊椎部の近辺に褐色脂肪組織の存在が明らかとなり⁴⁾、成人の褐色脂肪組織は大部分がベージュ脂肪細胞からなると考えられている²⁾。褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞は、比較的小さな多房性脂肪滴と多くのミトコンドリアを持ち、蓄積脂肪を消費して熱を産生する。両細胞は形態および機能的には類似しているが、発生起源が異なり、褐色脂肪細胞が骨格筋と共通する 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と同様の Myf5 陰性の前駆脂肪細胞に由来し、寒冷環境やエネルギー消費を誘発する薬剤などによって分化誘導され、刺激がなくなると消失する。ヒト成人の褐色脂肪組織量は個体差がきわめて大きく、BMIや体内脂肪量と負の相関関係にあること⁵⁾や、寒冷刺激での成人の全身エネルギー消費量は、褐色脂肪低活性群に比べて高活性群で増大することが知られている⁶⁾。したがって、寒冷刺激によるエネルギー消費量亢進は褐色脂肪組織の活性化に依存することが明らかとなり、成人の褐色脂肪組織は、寒冷環境での熱産生による体温維持だけではなく、蓄積脂肪を熱として放散することでエネルギー代謝を高めることに大きく寄与する。このように、褐色脂肪組織の蓄積脂肪分解による熱産生はエ

宮崎大学医学部機能生化学（〒889-1692 宮崎市清武町木原5200）

Molecular mechanism of thermogenesis via ER-mitochondrial crosstalk signaling in brown adipose tissue

Hisae Kadowaki and Hideki Nishitoh (Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology, Department of Medical Sciences, University of Miyazaki, 5200 Kihara, Kiyotake, Miyazaki 889-1692, Japan)

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.2022.940097

© 2022 公益社団法人日本生化学会

エネルギー消費効率が高いことが考えられ、体脂肪量低下による抗肥満効果の観点からも、そのメカニズムの解明は重要である。

3. 褐色脂肪組織における熱産生機構

寒冷環境や多食は交感神経の活動亢進を介して、褐色脂肪組織を活性化し熱産生を誘導する（図1）。交感神経終末から放出されたノルアドレナリンは、脂肪細胞表面のGタンパク質共役型受容体である $\beta 3$ アドレナリン受容体（ $\beta 3$ -AR）に結合し、細胞内のアデニル酸シクラー

ゼ（AC）を活性化し、Gタンパク質と共役し細胞内cyclic AMP（cAMP）濃度を高める。cAMPは、プロテインキナーゼA（PKA）の活性化を介して、ホルモン感受性リパーゼ（HSL）をリン酸化することで活性化し、脂肪滴内に貯蔵されている中性脂肪を脂肪酸に分解して放出し、最終的に遊離脂肪酸が β 酸化されてNADHやFADH₂となり熱源となる（図1）。NADHやFADH₂がミトコンドリア呼吸鎖複合体の電子伝達系で酸化されることで放出されるエネルギーは、いったんミトコンドリア内膜内外のプロトン（H⁺）の電気化学的勾配として保存される（図1）。通常の細胞では、この電気エネルギー勾配に従ってプロトンがミ

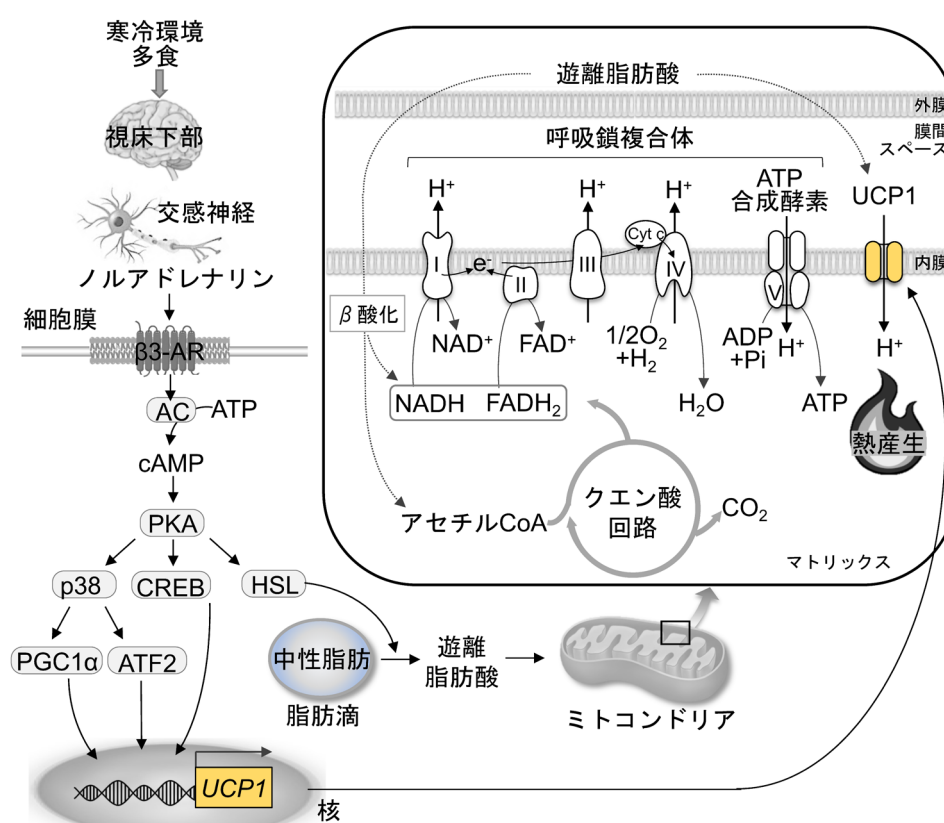


図1 褐色脂肪組織での熱産生機構

寒冷環境や多食により視床下部に情報が伝わると、交感神経の活動亢進が誘導され、神経終末よりノルアドレナリンが放出され、脂肪細胞表面の $\beta 3$ -ARに結合する。続いて、細胞内のACの活性化によりcAMP濃度が上昇し、PKAの活性化を介したHSLのリン酸化による活性化を誘導し、脂肪滴内の中性脂肪を脂肪酸に分解して遊離する。遊離脂肪酸は、ミトコンドリア内膜上のUCP1に直接的に作用し、プロトンチャネルの活性化を起こしたり、ミトコンドリアマトリックス内で β 酸化によりアセチルCoAやNADH、FADH₂となる。アセチルCoAはグルコース代謝の際の解糖系でも得られるが、その後クエン酸回路により酸化され、その過程でもNADHやFADH₂が生じる。ミトコンドリア内膜上の呼吸鎖複合体はNADHやFADH₂を酸化し電子（e⁻）を受け取り、この際得られたエネルギーによりプロトン（H⁺）をミトコンドリアマトリックスから膜間スペースに輸送することで膜内外のプロトン濃度勾配を形成する。通常は、このプロトン濃度勾配はATP合成酵素によってATP合成に利用されるが、褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞では、発現の高いUCP1がこのプロトン濃度勾配を解消し、熱が産生される。また活性化型PKAはCREBの活性化やp38の活性化を介したPGC1 α とATF2の活性化によりUCP1の遺伝子発現を誘導する。 $\beta 3$ -AR： $\beta 3$ アドレナリン受容体、AC：アデニル酸シクラーゼ、PKA：プロテインキナーゼA、HSL：ホルモン感受性リパーゼ、CREB：cAMP response-element binding protein、PGC1 α ：PPAR γ coactivator α 、ATF2：activating transcription factor 2。

トコンドリア内に流入する際に、ミトコンドリア内膜上のATP合成酵素（呼吸鎖複合体V）を駆動してADPと無機リン酸を縮合させることでエネルギー高価なATPが合成される。しかし、褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞のミトコンドリア内膜上に高発現する脱共役タンパク質1（uncoupling protein 1: UCP1）は、このプロトン濃度勾配をATPでなく熱エネルギーに変換する特殊なチャネルである。したがって、UCP1が活性化されると、摂食により獲得した化学エネルギーは熱エネルギーとして放出され、消費されることになる。このように、褐色脂肪組織での熱産生はUCP1によって担われ、遊離脂肪酸の直接作用を介したUCP1のプロトンチャネル機能の活性化や、UCP1の遺伝子発現上昇により効率よく熱産生が起こる（図1）。寒冷環境におけるUCP1の発現上昇は、活性化型PKAが、転写調節因子であるcAMP応答配列結合タンパク質（cAMP response-element binding protein: CREB）の活性化や、p38の活性化を介した転写共役因子PGC1 α （PPAR γ coactivator α ）と転写因子ATF2（activating transcription factor 2）の活性化を誘導することで引き起こされる⁷⁾。さらに、UCP1欠失マウスは寒冷不耐性を示し⁸⁾、 β 3アゴニストによる抗肥満効果がみられず⁹⁾、加齢とともに肥満になりやすいこと¹⁰⁾、逆にUCP1高発現マウスは肥満になりにくいこと¹¹⁾が報告されている。また、成人では褐色脂肪組織の減少によるエネルギー消費低下が体脂肪量の増加を引き起こすが、これは β 3アドレナリン作動性シグナルを介したUCP1による熱産生が十分でないためにエネルギーを消費しにくく、代謝障害となると考えられる。したがって、UCP1の発現上昇や活性化を誘導するために β 3-ARを刺激する薬剤の開発が進められており、それに加え、細胞内の下流のシグナル伝達を活性化することが可能になれば、UCP1によるエネルギー消費が亢進し、肥満治療に効果があると期待される。

4. 褐色脂肪細胞におけるオルガネラの形態特徴

褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞にみられる特徴的な細胞小器官構造としては、多房性脂肪滴に加え、クリステの発達した多数の大型のミトコンドリアがあげられる。また、脂肪滴とミトコンドリアの接触も観察され、これは脂肪滴から放出された遊離脂肪酸が即時にミトコンドリアで受け取られ、効率よく β 酸化およびクエン酸回路で消費され、熱産生を行うのに適した構造といえる。一方、白色脂肪細胞は単房性脂肪滴で細胞が満たされており、ミトコンドリアも大型ではない。実際に、新生仔マウス背側部より単離した未分化褐色脂肪細胞を成熟褐色脂肪細胞へと分化誘導すると、ミトコンドリアの巨大化と明らかな数の増加が確認され（図2左）、ミトコンドリア内膜に局在する

UCP1の発現が増大し、熱産生能の上昇が認められた¹²⁾。一方、タンパク質合成、カルシウム貯蔵、脂質合成、脂肪滴形成の場として重要な小胞体は、未分化褐色脂肪細胞では膨潤した形態が観察されるのに対して、成熟褐色脂肪細胞では痕跡化し、大量のミトコンドリアの中に埋もれているように観察される（図2左）¹²⁾。さらに興味深いことに、成熟褐色脂肪細胞では小胞体とミトコンドリアの接触部分が有意に増加していた¹²⁾。この接触面はmitochondria-associated ER membrane（MAM）と呼ばれる領域で、粗面小胞体にみられる約20~25nmのリボソームはMAMから排除され、小胞体とミトコンドリアが30nm以内の近接した距離で接し、何らかの情報伝達が起こっていることを予想させる。MAMについてはミトコンドリアへのカルシウムの流入や膜を構成する脂質合成の場として、その重要性が注目されている¹³⁾。

5. 褐色脂肪細胞におけるオルガネラクロストークを介したミトコンドリア品質管理機構

寒冷環境や多食などにより、褐色脂肪細胞ではミトコンドリアにより熱産生が誘導されるが、産生される熱そのものや、UCP1を介した脱共役に伴う膜電位の変化と活性酸素種の産生は、ミトコンドリアにとってストレスとなり、一時的にその品質が低下すると予想される。しかし、褐色脂肪細胞がどのようにしてミトコンドリアの品質を回復させ、熱産生能を維持するかについては不明な点が多い。そこで我々は、熱産生あるいはそれに伴うミトコンドリアの変化を感知し、シグナル伝達を介してミトコンドリアの品質を管理するシステムが存在するのではないかと想定して検討を行った。その結果、興味深いことに、ミトコンドリアで生じたストレスが小胞体で受容され、ミトコンドリアの品質および機能を維持するという、MAMでの小胞体-ミトコンドリア間クロストークを介した新規オルガネラ品質管理機構の存在が明らかになった¹²⁾。これは、オルガネラクロストーク破綻により、褐色脂肪細胞のミトコンドリア機能低下とそれに伴う熱産生能低下がみられることから裏づけられる¹²⁾。哺乳類細胞では、小胞体ストレスを感知して活性化される3種類の小胞体膜型ストレスセンサー（IRE1, ATF6, PERK）が存在する。これらの活性化状態を検討したところ、PERKのみが褐色脂肪細胞の分化に応じて一過性の非典型的リン酸化を示すことが明らかとなった。このリン酸化は、従来の小胞体ストレスによる自己リン酸化機構とはまったく異なり、PERKの小胞体内腔側のセンサー領域を必要とせず、細胞質側のセリントレオニンキナーゼ領域内のキナーゼインサートと呼ばれる機能未知の領域に、ミトコンドリアストレス特異的な他のキナーゼによるリン酸化が誘導されることに

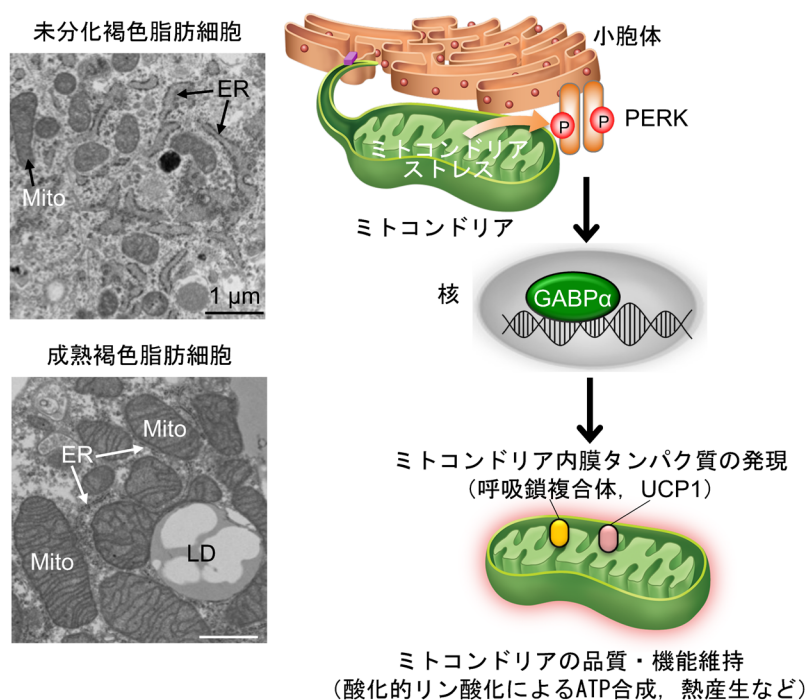


図2 褐色脂肪細胞におけるオルガネラクロストークを介したミトコンドリア品質管理機構

(左)新生仔マウス背側部より単離した未分化褐色脂肪細胞(左上)を成熟褐色脂肪細胞(左下)へと分化誘導した電子顕微鏡写真(文献12より)。成熟褐色脂肪細胞ではミトコンドリアの巨大化と数の増加, および痕跡化した小胞体との接触部位(mitochondria-associated ER membrane: MAM)の増加が確認された。(右)褐色脂肪細胞のミトコンドリアでは, 寒冷環境や多食などによる熱産生あるいはそれに伴う変化からストレスが生じ, 品質低下となりやすい。ミトコンドリアストレスは, 発達したミトコンドリアと小胞体との接触を介し, 小胞体膜上のストレスセンサー PERKによって感知され, PERKの活性化を誘導する。このPERK活性化は従来の小胞体ストレスによる活性化機構とはまったく異なるものであり, その下流で転写因子GABPαが活性化され, ミトコンドリア内膜タンパク質である呼吸鎖複合体やUCP1の発現を誘導し, 酸化的リン酸化によるATP合成やUCP1による熱産生を効率よく行うことで, ミトコンドリアの品質および機能維持に寄与する。Mito: ミトコンドリア, ER: 小胞体, LD: 脂肪滴。

よるものであった。褐色脂肪細胞においてPERKを発現抑制すると, ミトコンドリアのクリステの形態異常が顕著に観察され, ミトコンドリア内膜に局在する呼吸鎖複合体やUCP1などのタンパク質発現が特異的に減少することがわかった。次に, PERKの下流で機能する因子を探索したところ, 転写因子であるGA-binding protein transcription factor α subunit (GABP α)の活性化が明らかとなり, 褐色脂肪細胞においてPERK-GABP α 経路が呼吸鎖複合体やUCP1の発現, および呼吸鎖複合体による酸化的リン酸化を介したATP合成に必要であることが示された(図2右)¹²⁾。また, 寒冷刺激において活性化された交感神経により発信される β 3アドレナリン作動性シグナルを模倣し, 褐色脂肪細胞に β 3-ARアゴニスト刺激を行うと, PERKのさらなる活性化を介してUCP1による熱産生が誘導された(図2右)。さらに, PERK欠損新生仔マウスは, 寒冷環境での体温維持能力の著しい低下を示すことが明らかとなった¹²⁾。これらのことは, 褐色脂肪細胞においてMAMを介したオルガネラクロストークによるミトコンドリア品質管理システム

が存在することと, 交感神経刺激によるPERK活性化を介した熱産生のメカニズムが存在することを示す。したがって, 褐色脂肪組織でのMAMの制御, PERK活性化の分子メカニズムおよびPERKによるUCP1発現誘導は, 代謝性疾患の克服に向けたエネルギー消費亢進薬開発の分子標的につながると期待される。

6. おわりに

飽食によるエネルギー摂取増大に加え, 運動不足によるエネルギー消費減少を背景とした現代社会の生活習慣において, 褐色脂肪組織の活性化によるエネルギー消費亢進がメタボリックシンドロームを克服するのに有効であると注目されているが, 褐色脂肪組織での熱産生機構については不明な点が多く残されていた。特に, 主要な熱産生オルガネラであるミトコンドリアの品質と機能の維持に関わる分子メカニズムは未解明であった。本稿では, 小胞体-ミトコンドリア間の接触によりミトコンドリアストレスが感知

され、ミトコンドリアの品質維持および熱産生に必要なシグナルが発信されることを紹介した。今後、ミトコンドリア、小胞体さらに脂肪滴を基軸としたオルガネラストレスシグナルの詳細な解明により、褐色脂肪組織を標的とした代謝性疾患の克服につながる事が期待される。

謝辞

本稿で紹介した筆者らの研究は、PERK欠損マウスのご提供および体温測定に関して、三宅雅人博士、親泊政一博士、細胞内温度測定に関して、岡部弘基博士、mRNA発現解析に関して、谷本幸介博士、水口真理子博士、電子顕微鏡解析に関して、荒川聡子博士、清水重臣博士、初代褐色脂肪細胞培養に関して、服部一輝博士、一條秀憲博士をはじめ多くの共同研究者の御尽力を得て行われたものであり、深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Kajimura, S., Spiegelman, B.M., & Seale, P. (2015) Brown and beige fat: Physiological roles beyond heat generation. *Cell Metab.*, **22**, 546–559.
- 2) Sidossis, L. & Kajimura, S. (2015) Brown and beige fat in humans: Thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J. Clin. Invest.*, **125**, 478–486.
- 3) Nakamura, K. & Morrison, S.F. (2011) Central efferent pathways for cold-defensive and febrile shivering. *J. Physiol.*, **589**, 3641–3658.
- 4) Saito, M. (2013) Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes Metab. J.*, **37**, 22–29.
- 5) Saito, M., Okamatsu-Ogura, Y., Matsushita, M., Watanabe, K., Yoneshiro, T., Nio-Kobayashi, J., Iwanaga, T., Miyagawa, M., Kameya, T., Nakada, K., et al. (2009) High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: Effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*, **58**, 1526–1531.
- 6) Yoneshiro, T., Aita, S., Matsushita, M., Kameya, T., Nakada, K., Kawai, Y., & Saito, M. (2011) Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. *Obesity (Silver Spring)*, **19**, 13–16.
- 7) Tabuchi, C. & Sul, H.S. (2021) Signaling pathways regulating thermogenesis. *Front. Endocrinol.*, **12**, 595020.
- 8) Enerbäck, S., Jacobsson, A., Simpson, E.M., Guerra, C., Yamashita, H., Harper, M.E., & Kozak, L.P. (1997) Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature*, **387**, 90–94.
- 9) Inokuma, K., Okamatsu-Ogura, Y., Omachi, A., Matsushita, Y., Kimura, K., Yamashita, H., & Saito, M. (2006) Indispensable role of mitochondrial UCP1 for antiobesity effect of beta3-adrenergic stimulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **290**, E1014–E1021.
- 10) Kontani, Y., Wang, Y., Kimura, K., Inokuma, K.-I., Saito, M., Suzuki-Miura, T., Wang, Z., Sato, Y., Mori, N., & Yamashita, H. (2005) UCP1 deficiency increases susceptibility to diet-induced obesity with age. *Aging Cell*, **4**, 147–155.
- 11) Kopecky, J., Clarke, G., Enerbäck, S., Spiegelman, B., & Kozak, L.P. (1995) Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the ap2 gene promoter prevents genetic obesity. *J. Clin. Invest.*, **96**, 2914–2923.
- 12) Kato, H., Okabe, K., Miyake, M., Hattori, K., Fukaya, T., Tanimoto, K., Beini, S., Mizuguchi, M., Torii, S., Arakawa, S., et al. (2020) ER-resident sensor PERK is essential for mitochondrial thermogenesis in brown adipose tissue. *Life Sci. Alliance*, **3**, e201900576.
- 13) Kato, H. & Nishitoh, H. (2015) Stress responses from the endoplasmic reticulum in cancer. *Front. Oncol.*, **5**, 93.

著者寸描

●門脇 寿枝 (かどわき ひさえ)



宮崎大学医学部機能生化学分野学部長准教授。博士（学術）。

■略歴 1999年お茶の水女子大学理学部生物学科卒業。2001年同大学院人間文化研究科修了。05年東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科修了後、日本学術振興会特別研究員。09年東京大学大学院薬学系研究科特任研究員。12年宮崎大学医学部機能生化学研究員、同助教、18年より現職。

り現職。

■研究テーマと抱負 オルガネラの品質管理機構を介したプロテオスタシスの解明から細胞内ストレス応答の理解を深めたい。

■ウェブサイト <https://nishitoh.jimdosite.com/>

■趣味 ピアノと犬と海。

●西頭 英起 (にしとう ひでき)

宮崎大学医学部教授。博士（歯学）。

■略歴 1993年東京医科歯科大学歯学部卒業。97年東京医科歯科大学大学院修了。東京大学薬学部一條秀憲研究室などを経て、2012年より現職。

■研究テーマと抱負 オルガネラの品質管理とその破綻による疾患のメカニズムについて研究しています。

■ウェブサイト <https://nishitoh.jimdosite.com>

■趣味 波乗り。