

多様な環境ストレスに応じた褐色脂肪熱産生調節の中樞メカニズム

中村 和弘

1. はじめに

哺乳類の体内に存在する褐色脂肪組織は、熱を産生する能力を持つ特殊な脂肪組織である。この組織を構成する褐色脂肪細胞は多数のミトコンドリアを持ち、そのミトコンドリア内膜にはuncoupling protein 1 (UCP1) と呼ばれる熱産生タンパク質が局在する。褐色脂肪組織における熱産生は交感神経系によって制御され、交感神経終末から放出されるノルアドレナリンを褐色脂肪細胞が β_3 アドレナリン受容体を通じて受容すると、UCP1の働きによって熱が産生される(図1)¹⁾。この熱産生は、電子伝達系によってミトコンドリア内膜を隔てて形成されたプロトンの濃度差、つまり、電気化学的ポテンシャルをUCP1が脱共役させることにより、そのエネルギーをATP合成ではなく、熱に変換することによって生じるものである。

こうした交感神経性の褐色脂肪熱産生は寒冷環境において惹起され(図1)、体温低下を防ぐ生理的機能がある。特に、ヒト新生児の皮下には褐色脂肪組織が発達しており、体が小さいために体温が低下しやすい新生児の体温維持に重要な機能を担う。新生児の褐色脂肪組織は発達に伴って消失すると考えられてきたが、近年では成人でも鎖骨上部や椎骨などの近辺に褐色脂肪組織が存在し、身体への寒冷刺激に応じて熱を産生することが明らかとなってきた。また、成人ではbody mass index (BMI) と褐色脂肪組織の熱産生活活性との間に負の相関(つまり、熱産生能の低い被験者は肥満が多い傾向)があることが報告され、成人の褐色脂肪熱産生は、寒冷環境での体温維持だけでなく、食事から摂取したエネルギーの余剰を燃焼することによる肥満抑制の機能を有することも明らかとなってきた²⁾。

また、褐色脂肪熱産生は体温調節機能に加え、感染時の発熱(fever) や心理ストレスによる体温上昇にも寄与する。

発熱の体温上昇は、体内に侵入した病原体の増殖を抑制し、また、免疫細胞を活性化する意義があるとされる。心理ストレス性体温上昇は、神経系や骨格筋を温めることで身体機能を向上させ、「闘争か逃走か(fight or flight)」のストレス状況を切り抜ける上で有利に作用すると考えられる。上述のとおり、褐色脂肪組織は熱産生にエネルギーを消費することから、飽食時には余剰エネルギーの燃焼を通じて肥満防止に機能する。一方、飢餓時には生体は積極的に熱産生を抑制し、エネルギー節約を行うことで飢餓を生き長らえようとする。このようにみると、褐色脂肪熱産生の適切な制御は、寒冷、感染、天敵、飽食、飢餓など、さまざまな環境ストレスから生命を守る上で重要であることがわかる。褐色脂肪熱産生の制御はすべて、脳から交感神経系を通じた指令によって行われ、それに関わる中枢神経回路メカニズムは、近年、齧歯類を用いた実験から解明が進んできた。

2. 褐色脂肪熱産生を制御する中枢神経路

褐色脂肪熱産生の指令に関わる脳の下行性神経路は、興奮性の交感神経出力系を、上位からの抑制性神経伝達が制御する形をとる。褐色脂肪組織への交感神経出力は脊髄(胸髄)の中間質外側核に局在する交感神経節前ニューロンが担うが、この節前ニューロンは、吻側延髄の縫線核に分布する交感神経プレモーターニューロン群からのグルタミン酸作動性の興奮性入力によって活性化される(図1, 図2)³⁾。交感神経プレモーターニューロンはvesicular glutamate transporter 3を発現するニューロン群であり、生体が寒冷刺激を受けたときに活性化される³⁾。また、感染時や心理ストレスを受けたときにも活性化され、褐色脂肪組織への熱産生指令を出力することにより体温上昇を駆動する³⁻⁵⁾。このように、交感神経プレモーターニューロン群は脳から脊髄への熱産生指令の伝達を担うが、その神経活動は、さらに上位の視床下部背内側部由来の興奮性入力によって活性化される(図2)⁵⁾。視床下部背内側部から延髄縫線核の交感神経プレモーターニューロン群への神経伝達はグルタミン酸作動性であり、光遺伝学的手法を用いて、この神経伝達を選択的に光刺激すると褐色脂肪熱産生が惹起され、また、興味深いことに血圧や脈拍の上昇も起こる⁵⁾。こうした循環器系の交感神経反応は、寒冷、感染、心理ストレスによる褐色脂肪熱産生に付随して起こる

名古屋大学大学院医学系研究科統合生理学分野(〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65)

Central mechanisms for regulation of brown fat thermogenesis in response to a variety of environmental stressors

Kazuhiro Nakamura (Department of Integrative Physiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Tsurumai-cho 65, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2018.900408

© 2018 公益社団法人日本生化学会

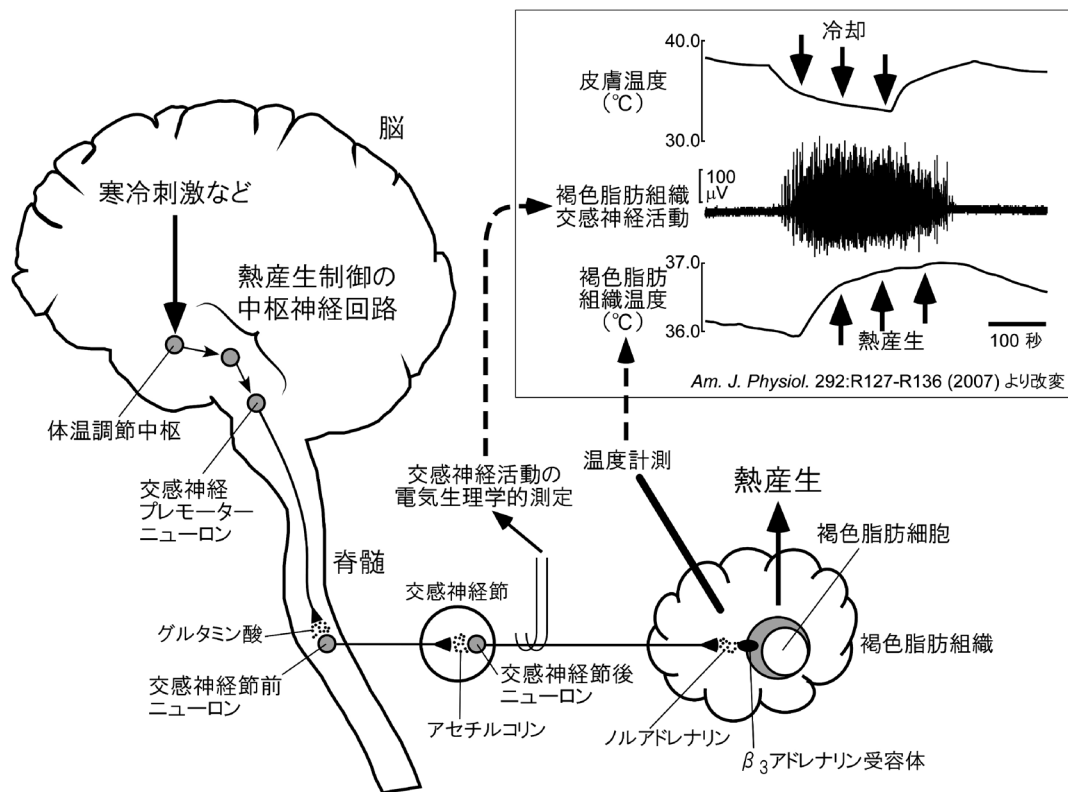


図1 脳から交感神経を経た褐色脂肪熱産生指令の伝達メカニズム
 麻酔ラットの褐色脂肪組織を支配する交感神経の活動と褐色脂肪組織の温度を同時計測することにより、皮膚冷却によって惹起される褐色脂肪熱産生をとらえることができる。

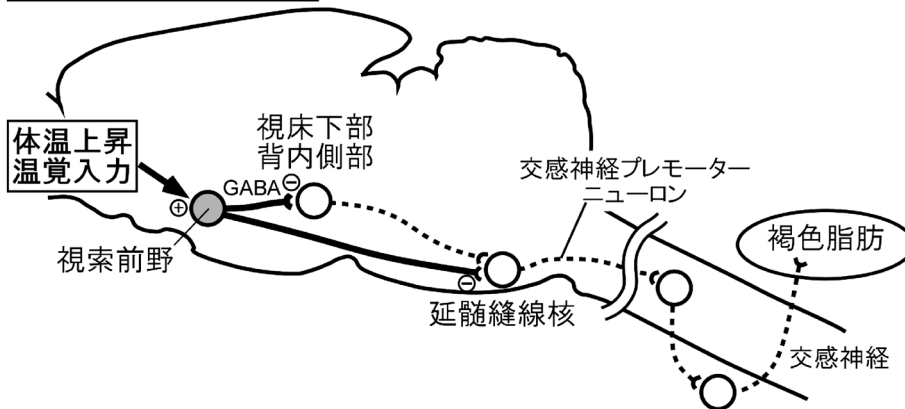
ことから、視床下部背内側部から延髄縫線核への興奮性神経伝達は褐色脂肪熱産生だけでなく循環器系の交感神経反応の駆動にも関わると考えられる。

視床下部背内側部から延髄縫線核への興奮性神経伝達は、さらに上位に位置する視索前野からの下行性抑制シグナルによって制御される(図2)。視索前野には体温調節中枢があり、深部体温と環境温度の情報をもとに適切な体温調節反応を起こすべく、指令を出す。深部体温(脳組織温度)は視索前野に存在する温度感受性ニューロンがモニターしており、その多くは細胞周囲の脳組織温度の上昇によって発火頻度が増加する温ニューロンである⁶⁾。温ニューロンを同定する分子マーカーやその温度感受性を担う分子についての候補はあげられているものの、決め手に欠けているのが現状である。一方、環境温度は皮膚の温度受容器で感知し、脊髄後角へ伝達され、さらに橋の外側腕傍核を経て視索前野へ伝達される^{7,8)}。皮膚の温受容器と冷受容器で感知した温覚と冷覚は別々に伝達されるが、神経路は並行して上行し、たとえば、外側腕傍核の外側部が冷覚を、背側部が温覚を中継して視索前野へ入力する^{7,8)}。深部体温と環境温度の情報が視索前野の中で統合される神経回路メカニズムは未解明の点が多いが、褐色脂肪熱産生を視索前野からの下行性抑制伝達が制御する仕組みは次の

ように考えられている⁹⁾。深部体温が上昇した際や、環境温度上昇によって皮膚から視索前野への温覚入力が強まった際には(図2上図)、視索前野から視床下部背内側部へのGABA作動性の抑制性伝達が強まるため、延髄縫線核を介した褐色脂肪組織への交感神経出力は低下し、熱産生は抑制される。一方、深部体温が低下するか、皮膚からの冷覚入力が強まると(図2下図)、視索前野から視床下部背内側部への抑制性伝達が減弱するため、視床下部背内側部-延髄縫線核-交感神経系の興奮性伝達路が脱抑制される。これにより、褐色脂肪熱産生が亢進することになる。この視索前野からの下行性抑制のトーンを調節することによって褐色脂肪熱産生の強度を制御しているものと考えられる。視索前野から延髄縫線核へのGABA作動性の抑制性伝達も存在し⁴⁾、この制御に関与すると考えられる(図2)。また、他の体温調節反応(骨格筋のふるえ熱産生や皮膚血管収縮を通じた熱放散調節)も同様の神経回路メカニズムによって制御されるが、その詳細については他の総説⁹⁾を参照されたい。

深部体温の低下によって褐色脂肪熱産生の亢進と、皮膚血管収縮を通じた熱放散の抑制が起こると深部体温が上昇するが、それを視索前野の温ニューロンが感知し、上記の機構で熱産生が抑制されることによって、深部体温はあ

体温上昇時・暑熱環境中



体温低下時・寒冷環境中(感染・心理ストレス・飢餓の影響)

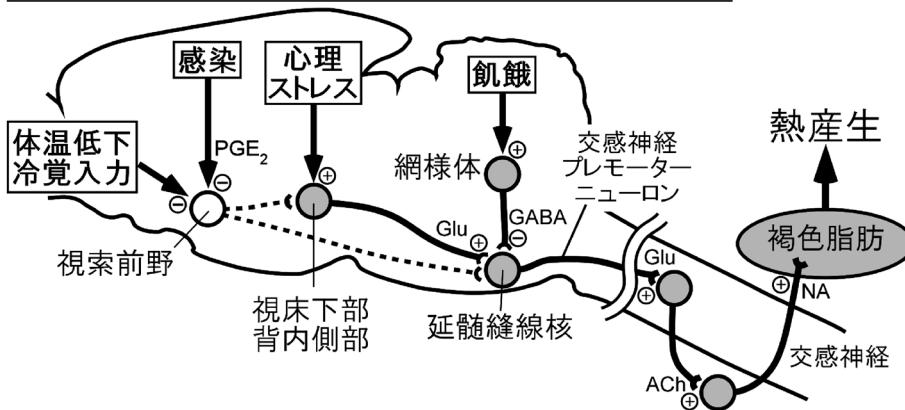


図2 褐色脂肪熱産生を制御する中枢神経回路メカニズムのモデル

(上図) 体温上昇時や暑熱環境中では、視索前野からの下行性抑制が強まるため、交感神経出力が抑制され、褐色脂肪熱産生は抑制される。(下図) 体温低下時や寒冷環境中では、視索前野の下行性抑制ニューロンの活動が低下するため、視床下部背内側部から延髄縫線核を経た興奮性の交感神経駆動路が脱抑制され、活性化される。それによって褐色脂肪熱産生が惹起される。感染時にPGE₂が産生されると、視索前野からの下行性抑制が強く抑制され、褐色脂肪組織へ強い熱産生指令が伝達される。心理ストレスシグナルは視床下部背内側部のグルタミン酸作動性ニューロンを興奮させることで熱産生を惹起する。一方、飢餓時には、視床下部由来の飢餓シグナルが網様体のGABA作動性ニューロンを活性化し、延髄縫線核の交感神経プレモーターニューロンを抑制することで褐色脂肪熱産生を抑制する。活動の強まった神経路を実線で、活動の弱まった神経路を点線で示す。ACh: アセチルコリン, Glu: グルタミン酸, NA: ノルアドレナリン。

る設定値(セットポイント)に維持される。これが体温調節のネガティブフィードバック機構である。一方、環境温度の低下は、すぐさま体温に影響を与えるものではないにしても、いずれ深部体温の低下を招く。したがって、皮膚の温度受容器が感知する冷覚によって起こるすばやい熱産生は、環境温度低下の影響による体温低下を予防する目的で惹起されるものである。これをフィードフォワード性の体温調節反応という。哺乳類の体温の恒温性はこうしたフィードバックとフィードフォワードの二つの機構によって厳密に維持される⁹⁾。

3. 発熱時に褐色脂肪熱産生が惹起される仕組み

感染によって起こる発熱は、プロスタグランジンE₂

(prostaglandin E₂: PGE₂)が視索前野に作用することが引き金となって起こる。感染によって刺激された免疫細胞が放出するIL-1やIL-6などのサイトカインが脳の血管内皮細胞に作用すると、内皮細胞内でシクロオキシゲナーゼ-2やプロスタグランジンE合成酵素の発現が誘導され、PGE₂が産生される¹⁰⁾(多くの解熱剤は、このPGE₂産生を阻害することで解熱作用を発揮する)。このPGE₂が視索前野の神経細胞に発現するプロスタグランジンEP3受容体¹¹⁾に作用すると、褐色脂肪熱産生やふるえ熱産生、皮膚血管収縮をはじめとする、体温上昇に寄与する自律生理反応が惹起される^{4, 12)}。EP3受容体はGi共役型の代謝型受容体であり、PGE₂が作用することによって視索前野のEP3受容体発現ニューロンの活動が抑制されると考えられる。

視索前野のEP3受容体発現ニューロン群は、その多くが

GABA作動性の抑制性ニューロンであり、視床下部背内側部ならびに延髄縫線核へ軸索を投射する^{4,13)}。したがって、上述の、視索前野からの下行性抑制伝達を担うニューロン群である可能性がある。発熱を惹起する必要のない平常時は視索前野のEP3受容体発現ニューロン群が視床下部背内側部からの興奮性下行路を抑制し、感染時にPGE₂がEP3受容体発現ニューロンに作用すると、その神経活動が低下して興奮性下行路の脱抑制が起こり、褐色脂肪熱産生が惹起されるというモデルが考えられる(図2下図)⁹⁾。

4. 心理ストレスによって褐色脂肪熱産生と体温上昇が起こる仕組み

ラットに心理社会的ストレスのモデルである社会的敗北ストレスを与えると、即座に褐色脂肪熱産生と1~2°C程度の体温上昇が起こる⁵⁾。この際に、延髄縫線核へ軸索投射する視床下部背内側部のニューロン群が活性化され、また、延髄縫線核の交感神経プレモーターニューロン群も活性化される^{5,14)}。そして、これら二つの神経核のどちらの神経活動を抑制しても、社会的敗北ストレスによる褐色脂肪熱産生と体温上昇はほぼ完全に抑制され、血圧や脈拍の上昇も抑制される⁵⁾。したがって、視床下部背内側部は心理ストレスのシグナルが入力し、交感神経系へ興奮性出力を行うことでストレス反応を惹起する脳部位であることがわかる(図2下図)。さらに、視床下部背内側部には、こうした交感神経反応を駆動するストレス活性化ニューロンとは別に、内分泌系のストレス反応を惹起すると考えられるニューロン群も存在する。このニューロン群は社会的敗北ストレスによって活性化され、視床下部-下垂体-副腎皮質系を介したストレスホルモン分泌系の起始部である視床下部室傍核へ入力する⁵⁾。したがって、視床下部背内側部は心理ストレスのシグナルを交感神経系と内分泌系へ伝達し、全身のストレス性自律生理反応を駆動する神経回路のハブのような役割をしていると考えられる。視床下部背内側部へ心理ストレスシグナルを入力する上位の脳領域としては、大脳辺縁系や大脳皮質などが候補としてあげられるが、高次脳領域からの情動シグナルが生体調節機能に作用する仕組みはまだ不明な点が多く、今後の解明が待たれる。

5. 飢餓時に褐色脂肪熱産生を抑制する仕組み

飢餓時に体内の栄養状態を脳が感知する仕組みはいくつか知られており、その中でもよく知られているのが、グレリンと呼ばれるペプチドホルモンを介した液性伝達機構である。飢餓状態では胃からグレリンが血中に放出され、それが視床下部の弓状核のニューロペプチドY (neuropeptide Y: NPY) を発現するニューロン群を活性化する。この

ニューロン群が活性化すると、視床下部室傍核へ投射した軸索終末からNPYを放出する。視床下部室傍核でのNPYの作用が引き金となって、褐色脂肪熱産生に代表される寒冷環境での適応熱産生が抑制され、また、摂餌行動が促進される。低温環境での飢餓では、熱産生が抑制されることによって低体温状態になることもある。つまり、末梢から脳への飢餓ホルモンの伝達に反応して放出されるNPYが視床下部室傍核に作用することによって脳内の「飢餓シグナル」を生み出し、それが飢餓を生き抜くための反応(飢餓反応)を惹起するのである。この飢餓シグナルが、どのような神経回路メカニズムを介して、熱産生の抑制と摂食促進という二つの異なる飢餓反応を同時に惹起するのかは長らくの謎であったが、最近の研究によって、そのメカニズムのカギを握るニューロン群が発見された¹⁵⁾。

そのニューロン群は、延髄の網様体と呼ばれる領域の一部に分布するGABA作動性ニューロンであり、視床下部室傍核由来の飢餓シグナルによって活性化され、延髄縫線核の交感神経プレモーターニューロンへ軸索投射する¹⁵⁾。化学遺伝学の手法を用いて網様体のGABA作動性ニューロン群を選択的に活性化すると、褐色脂肪熱産生が抑制される¹⁵⁾。このような知見から、飢餓時には、視床下部由来の飢餓シグナルが網様体のGABA作動性ニューロンを活性化し、このニューロン群が延髄縫線核の交感神経プレモーターニューロンを抑制することで褐色脂肪熱産生を抑制するという仕組みが明らかになった(図2下図)¹⁵⁾。また、興味深いことに、網様体の神経細胞を刺激すると褐色脂肪熱産生が抑制されるだけでなく、咀嚼運動が惹起され、唾液分泌(よだれ)が亢進した¹⁵⁾。網様体には咀嚼運動のリズム形成に関わる局所神経回路があると考えられており、飢餓シグナルによって活性化される網様体のGABA作動性ニューロン群がその一部を構成している可能性が考えられる。このように、延髄の網様体は、飢餓時にエネルギー消費を減らすと同時にエネルギー摂取を促進するための指令を行う重要な拠点であることがわかる。

6. まとめと今後の展望

褐色脂肪組織は「熱を作る」という単純な機能を通じて、生体の多様な調節や防御機構に寄与することがわかってきた。それゆえ、褐色脂肪組織が必要なときに必要なだけ熱を作るように制御する中枢メカニズムは哺乳類にとって大変重要な仕組みである。褐色脂肪熱産生を指令する交感神経は視床下部から延髄への興奮性神経路によって駆動されるが、その活動はさらに上位の視索前野からの継続的な抑制性制御の強弱によって調節される。このような抑制シグナルによる制御機構には、熱産生システムが暴走することを防ぐ意義があるのかもしれない。この中枢神経回路には、視

索前野, 視床下部背内側部, 延髄縫線核といった複数の神経核が関与するが, なぜこうした神経核を中継してシグナルを伝達する必要があるのかは謎であった。しかし, このように研究が進むと, それぞれの中継核が感染シグナル, 心理ストレスシグナル, 飢餓シグナルといった, 環境ストレスに応じて生体調節を行うためのシグナルを基幹の熱産生遠心路に統合する役割を担うことがわかってきた (図2下図)。

一方で, 褐色脂肪熱産生を含めた体温調節反応の中核メカニズムに関しては, 未解明の重要な仕組みも多い。たとえば, 視索前野の体温調節中枢における局所神経回路はまだ不明な点が多いため, 「どのようにして正常体温が37°Cに設定されているのか?」という重要な疑問に答えることができていない。また, 食事で摂取したエネルギーの余剰分を積極的に燃焼して肥満を防ぐための中枢神経回路メカニズムもまだ不明の点が多い。たとえば, 加齢によって生じる肥満には, 褐色脂肪熱産生の低下が寄与する可能性が考えられるが, 熱産生制御の神経回路が加齢によって変容するメカニズムは今後の大きな研究課題である。さらに研究が進むことによって, 生体恒常性の自律性調節に関わる中枢神経回路メカニズムの理解が進み, その障害や破綻によって生じる病態の発症基盤解明につながることを期待される。

謝辞

本稿で紹介した筆者の研究は, 名古屋大学の中村佳子博士, 片岡直也博士, Oregon Health & Science UniversityのDr. Shaun Morrisonをはじめ, 多くの共同研究者の御尽力を得て行ったものです。また, 最先端・次世代研究開発支援プログラム, 科研費 (若手研究, 基盤研究, 新学術領域研究「温度生物学」), JST さきがけ「恒常性」領域, AMED「個体・臓器老化研究拠点」, 中島記念国際交流財団, 武田科学振興財団, 上原記念生命科学財団, 興和生命科学振興財団, ブレインサイエンス振興財団などからの支援を受けたものです。

文 献

- 1) Cannon, B. & Nedergaard, J. (2004) Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol. Rev.*, **84**, 277-359.
- 2) Betz, M.J. & Enerbäck, S. (2015) Human brown adipose tissue: what we have learned so far. *Diabetes*, **64**, 2352-2360.
- 3) Nakamura, K., Matsumura, K., Hübschle, T., Nakamura, Y., Hioki, H., Fujiyama, F., Boldogkői, Z., König, M., Thiel, H.J., Gerstberger, R., et al. (2004) Identification of sympathetic premotor neurons in medullary raphe regions mediating fever and other thermoregulatory functions. *J. Neurosci.*, **24**, 5370-5380.
- 4) Nakamura, K., Matsumura, K., Kaneko, T., Kobayashi, S., Katoh, H., & Negishi, M. (2002) The rostral raphe pallidus nucleus mediates pyrogenic transmission from the preoptic area. *J. Neurosci.*, **22**, 4600-4610.
- 5) Kataoka, N., Hioki, H., Kaneko, T., & Nakamura, K. (2014) Psychological stress activates a dorsomedial hypothalamus-medullary raphe circuit driving brown adipose tissue thermogenesis and hyperthermia. *Cell Metab.*, **20**, 346-358.
- 6) Nakayama, T., Eisenman, J.S., & Hardy, J.D. (1961) Single unit activity of anterior hypothalamus during local heating. *Science*, **134**, 560-561.
- 7) Nakamura, K. & Morrison, S.F. (2008) A thermosensory pathway that controls body temperature. *Nat. Neurosci.*, **11**, 62-71.
- 8) Nakamura, K. & Morrison, S.F. (2010) A thermosensory pathway mediating heat-defense responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 8848-8853.
- 9) Nakamura, K. (2011) Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **301**, R1207-R1228.
- 10) Yamagata, K., Matsumura, K., Inoue, W., Shiraki, T., Suzuki, K., Yasuda, S., Sugiura, H., Cao, C., Watanabe, Y., & Kobayashi, S. (2001) Coexpression of microsomal-type prostaglandin E synthase with cyclooxygenase-2 in brain endothelial cells of rats during endotoxin-induced fever. *J. Neurosci.*, **21**, 2669-2677.
- 11) Nakamura, K., Kaneko, T., Yamashita, Y., Hasegawa, H., Katoh, H., Ichikawa, A., & Negishi, M. (1999) Immunocytochemical localization of prostaglandin EP3 receptor in the rat hypothalamus. *Neurosci. Lett.*, **260**, 117-120.
- 12) Lazarus, M., Yoshida, K., Coppari, R., Bass, C.E., Mochizuki, T., Lowell, B.B., & Saper, C.B. (2007) EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. *Nat. Neurosci.*, **10**, 1131-1133.
- 13) Nakamura, Y., Nakamura, K., Matsumura, K., Kobayashi, S., Kaneko, T., & Morrison, S.F. (2005) Direct pyrogenic input from prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons to the dorsomedial hypothalamus. *Eur. J. Neurosci.*, **22**, 3137-3146.
- 14) Lkhagvasuren, B., Nakamura, Y., Oka, T., Sudo, N., & Nakamura, K. (2011) Social defeat stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe region. *Eur. J. Neurosci.*, **34**, 1442-1452.
- 15) Nakamura, Y., Yanagawa, Y., Morrison, S.F., & Nakamura, K. (2017) Medullary reticular neurons mediate neuropeptide Y-induced metabolic inhibition and mastication. *Cell Metab.*, **25**, 322-334.

著者寸描

●中村 和弘 (なかむら かずひろ)

名古屋大学大学院医学系研究科教授, 博士 (薬学)。

■略歴 1997年京都大学薬学部卒業, 2002年同大学院薬学研究科博士後期課程修了後, 日本学術振興会特別研究員, 04年オレゴン健康科学大学博士研究員, 09年京都大学生命科学系キャリアパス形成ユニット特定助教, 13年同講師, 14年同准教授を経て15年より現職。

■研究テーマと抱負 自律生理機能の制御を担う中枢神経メカニズムの研究。動物モデルでの *in vivo* 生理実験系に, 最先端の分子生物学技術を組み合わせることで, 脳の複雑な神経回路から生体機能メカニズムを解き明かすことを目指している。

■ウェブサイト <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/physiol2/>