

小胞体ストレス応答 (Unfolded Protein Response: UPR) は、小胞体内に蓄積した不良タンパク質の排除だけでなく、細胞の分化や増殖、エネルギー代謝など生理現象に深く関連している。本研究では、褐色脂肪細胞の熱産生機能と UPR の関連性について解析を行った。褐色脂肪細胞には熱産生機能があり、寒冷暴露やノルアドレナリン刺激によって熱産生遺伝子 *Ucp1* の発現量が増加して、熱産生機能が亢進することが知られている。この時の UPR 関連遺伝子の発現量やタンパク質の活性化レベルを調べると、*Ucp1* の発現上昇と同調して UPR 経路の一つである IRE1 $\alpha$ -XBP1 経路の特異的な活性化が検出された。化合物を用いて IRE1 $\alpha$ -XBP1 経路を遮断すると、*Ucp1* の発現増加が有意に抑制された。しかし、小胞体ストレスによって IRE1 $\alpha$ -XBP1 経路を活性化させても、*Ucp1* は転写誘導されなかったため、小胞体ストレス非依存的な活性化機構が示唆された。ノルアドレナリンを受容すると細胞内では PKA が活性化する。PKA を H89 により阻害すると *Ucp1* の転写誘導及び IRE1 $\alpha$ -XBP1 経路の活性化が共に有意に抑制された。以上より、小胞体ストレス非依存的かつ PKA 依存的に活性化する IRE1 $\alpha$ -XBP1 経路が褐色脂肪細胞の *Ucp1* 転写を誘導する主要経路の一つであることが明らかとなった。

ノルアドレナリンを受容した褐色脂肪細胞における *Ucp1* 転写誘導経路