

【目的】本研究課題において、肥満ストレスに伴い褐色脂肪細胞においてミトコンドリアダイナミクス異常が生じる詳細な分子機構と、その病的意義の解明に挑んだ。

褐色脂肪細胞はミトコンドリアに富み、熱産生という形で膨大なエネルギーを消費する可能性を秘めた活発な代謝臓器である。肥満ストレスに伴う低酸素シグナルにより褐色脂肪の白色化と機能不全が生じ、全身の代謝異常が惹起されることがこれまでの検討の結果明らかとなっている。ミトコンドリアは分裂と融合を繰り返し、恒常性が制御されているが、褐色脂肪細胞におけるミトコンドリアダイナミクスの制御機構はほとんどわかっていない。

【方法】1) 肥満モデルマウスの作製：野生型マウスに高脂肪食を負荷し、肥満モデルを作製した。肥満モデルマウスの褐色脂肪における、ミトコンドリアダイナミクス関連分子の発現レベルを解析した。予備的検討の結果 Mitofusin1、Mitofusin2 の発現が低下することが明らかになっているが、再現性の確認を行った。2) 遺伝子改変マウスの作製と解析：褐色脂肪特異的 Mitofusin1、Mitofusin2 ダブルノックアウトマウス (BAT Mfn1; Mfn2 DKO) は、UCP1-Cre マウスと floxed Mfn1、Mfn2 マウスを交配することで作製し、表現型の解析を行った。DKO マウスの血液を用いてメタボローム解析を行い、褐色脂肪選択的機能不全モデルマウスにおいて全身の代謝的リモデリングが生じるか詳細な検討を行った。3) 培養系実験による検証：分化褐色脂肪細胞を用いて、代謝ストレス下で Mitofusin1 や Mitofusin2 の発現が低下する機序を明らかにした。予備的検討の結果、低酸素ストレスによりこれらの分子の発現が低下することがわかっていたが、再現性を確認した。

【結果】肥満ストレス下にある褐色脂肪組織では Mitofusin1、Mitofusin2 というミトコンドリア融合に必須な分子の発現が低下することが明らかとなった。褐色脂肪特異的 Mitofusin1、Mitofusin2 ダブルノックアウトマウス (BAT Mfn1; Mfn2 DKO) では著明な褐色脂肪の白色化が生じることもわかった。また、BAT Mfn1;Mfn2 DKO マウスの血液を用いてメタボローム解析を行った結果、DKO マウスの血液では酸化型コリンのレベルが上昇することがわかった。酸化型コリンはミトコンドリアの恒常性を負に制御することも明らかとなり、心筋組織及び骨格筋のミトコンドリア異常が生じることもわかった。褐色脂肪細胞を用いた検討の結果、脂肪酸ストレスでは Mitofusin1、Mitofusin2 の発現レベルが変わらないものの、低酸素刺激によりこれらの分子の発現が低下することがわかった。以上の結果から、肥満ストレスに伴い褐色脂肪におけるミトコンドリアダイナミクス抑制を介して褐色脂肪不全が生じ、その結果全身の代謝不全が生じることが明らかとなった。褐色脂肪のミトコンドリアダイナミクスを制御することで、心不全やサルコペニアといった加齢性疾患の病態を抑制できる可能性が強く示唆される。

ミトコンドリアダイナミクス不全を介して生じる褐色脂肪不全の病的意義

