

【目的】 肥満や糖尿病により健康寿命の短縮や全死亡率が上昇するため、これらの病態を解明することは極めて重要である。褐色脂肪組織は全身の代謝を制御する可能性を秘めた臓器である。肥満や加齢に伴い褐色脂肪が機能不全に陥るが、機能不全に陥った褐色脂肪ではミトコンドリア不全が生じ、細胞代謝がミトコンドリア呼吸から解糖系にシフトしていると考えられる。ベージュ細胞は白色脂肪組織から誘導される細胞であるが、ミトコンドリアに富み高いエネルギー消費能をもつことから、肥満や糖尿病などの代謝性疾患においてベージュ細胞を効果的に誘導することで、これらの疾患に対する新たな治療法となる可能性を大いに秘めた細胞である。我々の予備的検討により、解糖系を抑制すると内臓脂肪において白色脂肪のベージュ化が誘導されることがわかった。そこで本研究では、1. 解糖系の制御により内臓脂肪組織でベージュ細胞が誘導される機序を解明すること、2. 細胞自律的なベージュ化の分子機序を明らかにし、糖尿病や心不全などの代謝リモデリングが生じる病態において、ベージュ細胞の誘導による新規治療法を確立すること、を目的とした。

【方法】 解糖系酵素のひとつである Phosphoglycerate mutase 1 (Pgam1) を Cre-LoxP システムを用いて脂肪組織特異的あるいは褐色脂肪特異的に欠損したマウスを作製し熱産生能やエネルギー消費能、耐糖能などの表現系を解析した。それらのマウスの主要代謝臓器を用いてオミクス解析を行い、脂肪組織での解糖系阻害が内臓脂肪組織のベージュ化を誘導する分子機序を検証した。

【結果】 脂肪組織特異的解糖系阻害マウスでは褐色脂肪の白色化と機能不全が生じ、全身のエネルギー消費量が低下した。本マウスでは褐色脂肪が機能不全に陥る一方で、白色内臓脂肪組織が著しく褐色化（ベージュ化）し、全身の熱産生能が維持された。本マウスの主要代謝臓器を用いて、マイクロアレイ解析およびメタボローム解析を行ったところ、ノックアウトマウスの白色内臓脂肪において分枝鎖アミノ酸が増加しており、さらにオートファジーが抑制されていることがわかった。さらに、ノックアウトマウスの内臓脂肪では mTOR 活性化が生じており、これによってオートファジーが抑制され、白色内臓脂肪のベージュ化が誘導されていると考えられた。本研究により脂肪組織における代謝リモデリングの新たな側面が明らかになるとともに、代謝性疾患に対する新たな治療アプローチにつながるものと考えられた。

本研究の概要

