

【目的】近年の研究から、ヒトと齧歯類では褐色脂肪細胞、ベージュ脂肪細胞の少なくとも2種類の熱産生脂肪が存在することが明らかとなった。熱産生脂肪の増加はエネルギー消費量を増加させることから肥満・2型糖尿病に対する治療ターゲットとして期待されている。特にベージュ脂肪細胞はヒトにおいても長期の寒冷暴露や運動等によって誘導されるため、患者数が増加の一途をたどっている肥満・2型糖尿病の治療のターゲットとして期待された。しかし、肥満によってベージュ脂肪細胞の誘導が低下することが明らかになり、ベージュ脂肪細胞をターゲットとした肥満治療開発にむけて大きな障壁となっている。そもそも、ベージュ脂肪細胞の分化制御については未だ不明な点が多く、ましてや肥満がベージュ脂肪細胞の誘導機構に及ぼす影響は、ほとんど明らかになっていない。本研究は、ベージュ脂肪細胞がヘテロな細胞集団であることを発見した独自の知見をもとに、これまでにない新たな切り口で、肥満・2型糖尿病におけるベージュ脂肪細胞の誘導低下のメカニズムを解明し肥満病態下でもベージュ脂肪細胞を誘導することを可能とする標的分子の同定を目的としている。

【方法】室温条件下、寒冷刺激を行った非肥満マウスの皮下脂肪組織をシングルセルに単離し、シングルセル RNA-seq 解析を行い、遺伝子プロファイルから細胞群を同定し脂肪前駆細胞のサブタイプを同定した。また肥満マウスに対して寒冷刺激を行いベージュ脂肪細胞が誘導されるか検討を行った。

【結果】脂肪組織のシングルセル解析を行ったところ、脂肪組織を構成する細胞である脂肪前駆細胞と各免疫細胞 (B 細胞、T 細胞、マクロファージ) 等が細胞集団として同定された。脂肪前駆細胞においては、想定されていた結果通り、複数の細胞集団が同定された。更に、それぞれの細胞集団に選択的に発現しているマーカー遺伝子を同定した。その結果、寒冷刺激によって特異的に出現する細胞集団を同定した。今後、肥満マウスから非肥満マウスと同様に脂肪組織間質細胞のシングルセル解析を行い、比較検討を行う。また同定した細胞群について詳細に検討する予定である。同定したマーカーを用いた細胞群の単離、転写因子の網羅的解析を行いベージュ脂肪細胞分化制御に関わる候補転写因子の同定を行う。

シングルセル RNA シークエンス解析による皮下脂肪組織の細胞集団の同定

