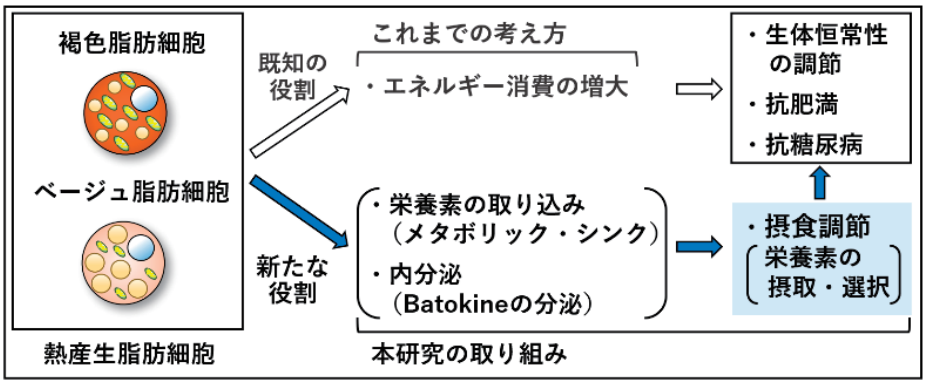
100　熱産生脂肪細胞による糖質摂取の調節機構の解明	小栗　靖生

【目的】熱産生脂肪細胞（褐色脂肪細胞、及び、ベージュ脂肪細胞）は、エネルギー消費量を増加させ、肥満症や糖尿病の予防、改善に寄与することが知られている。加えて、近年では熱産生脂肪細胞の新たな役割として、栄養素の取り込みと消費、および、液性因子を分泌する内分泌機能などが明らかにされている。しかし、熱産生脂肪細胞のこれらの機能を介した全身の代謝調節が、糖質の摂食行動を制御するメカニズムは未解明である（下図）。そこで、本研究では、熱産生脂肪細胞の活性化モデルマウスおよび欠損モデルマウスを作製し、熱産生脂肪と糖質の摂取調節の関係について検討した。

【方法】C57BL/6J 雄性マウスの肩甲骨間に存在する褐色脂肪組織（Brown adipose tissue：BAT）を外科的手法により除去することで BAT 欠損マウスを作製した（BATectomy）。対照群には、偽手術を施した（Sham）。加えて、C57BL/6J 雄性マウスに選択的β3アドレナリン受容体作動薬を投与することで、BAT の活性化モデルマウスを作製した。対照群には、生理食塩水を投与した。これらマウスに対し、通常食と高糖質食を用いて、食事選択試験を行った。選択的β3アドレナリン受容体作動薬および生理食塩水の投与前後にマウスより採血を行い、ELISA 法により Fibroblast Growth Factor 21（FGF21）の血中濃度を測定した。また、BAT における *Fgf21* 発現を Quantitative PCR 法により評価した。

【結果】BATectomy および Sham における高糖質食の摂取量を評価したところ、高糖質食の摂取量は、BATectomy では Sham と比較して高値であった。一方で、通常食の摂取量は、両群において統計学的に有意な差異を認めなかった。一方、選択的β3アドレナリン受容体作動薬、または、生理食塩水の投与による、高糖質食の摂取量を評価したところ、高糖質食の摂取量は、選択的β3アドレナリン受容体作動薬群では、生理食塩水投与群と比較して低値であった。次に、選択的β3アドレナリン受容体作動薬、または、生理食塩水の投与による、FGF21 分泌の変化について解析した。選択的β3アドレナリン受容体作動薬を投与することで、血中 FGF21 濃度は、生理食塩水投与群と比較して著しく増加した。また、選択的β3アドレナリン受容体作動薬の投与群では、生理食塩水の投与群と比較して、BAT における *Fgf21* 発現が高値であった。

熱産生脂肪を介した摂食調節機構の探索



100. 熱産生脂肪細胞による糖質摂取の調節機構の解明

小栗　靖生

京都大学 大学院農学研究科 食品生物科学専攻 栄養化学分野

Key words：熱産生脂肪細胞，糖質摂取，肥満，糖尿病

緒　言

肥満は、糖尿病、脂質異常症、高血圧といった様々な代謝疾患の主要なリスク因子である。肥満改善のためには、エネルギー消費量の増加に加えて、食生活の改善や薬物療法などを用いたエネルギー摂取量を抑制させるアプローチが重要となる。

哺乳類には、エネルギーの貯蔵庫である白色脂肪細胞と、エネルギーを消費して熱産生を行う褐色脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞の 3 種類の脂肪細胞が存在することが知られている。褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞は、熱産生脂肪細胞に特異的な脱共役蛋白質である uncoupling protein 1 (UCP1) を介して、エネルギーを熱として散逸させる [1]。さらに、これらの熱産生脂肪細胞は、糖や脂肪酸を積極的に取り込み消費する役割を果たし [2, 3]、Batokine と呼ばれる分泌因子を介して全身の代謝を制御することも示唆されている [4]。この様に、褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞は、全身の代謝制御において重要な役割を果たすと考えられている。また、最近では、熱産生脂肪の発現は加齢に伴い低下し、脂肪蓄積や耐糖能異常の発症と関連することがヒトにおいても明らかとなってきた [5]。

多くの研究報告では、熱産生脂肪細胞はエネルギー消費部位としての役割を果たす一方で、エネルギーの摂取量には大きな影響を及ぼさないことが示唆されている [6, 7]。他方、近年では、エネルギー摂取の調節機構を明らかにするためには、エネルギー摂取量のみならず、糖や脂質への欲求などの食行動の原理の理解が重要であることが示唆されている。例えば、肝臓から分泌される Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) は脳の視床下部にあるオキシトシン神経を介して、糖への欲求を制御することが明らかとなっている [8]。また近年では、熱産生脂肪が FGF21 を分泌することも示唆されている [4]。これらのことから、熱産生脂肪細胞がエネルギー消費のみならず、糖質の摂取行動においても重要な役割を果たす可能性があると我々は考えた。しかしながら、熱産生脂肪細胞が摂食行動に及ぼす影響は明らかにされていない (図 1)。

そこで、本研究では、熱産生脂肪と糖質の摂取調節の関係を明らかにするために、熱産生脂肪細胞の活性化モデルマウスおよび欠損モデルマウスを作製し、糖質の摂取行動および調節因子の解析を行った。

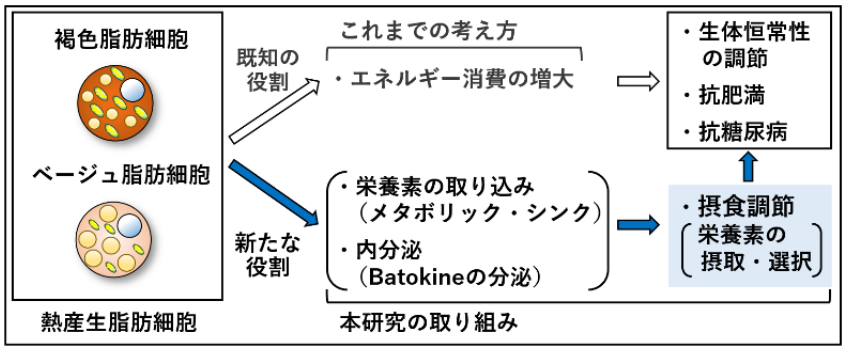


図 1. 熱産生脂肪を介した摂食調節機構の探索

方　法

1. 褐色脂肪の欠損モデルマウスの作製

本研究では、野生型の C57BL/6J 雄性マウスを購入し、順化期間を設けた後、マウスの肩甲骨間に存在する褐色脂肪組織（Brown adipose tissue：BAT）を外科的手法により除去した。これにより、BAT の欠損モデルマウス（BATectomy）を作製した [9]。BATectomy の対照群には、偽手術を施した（Sham）。回復期間を設けた後に、BATectomy、および、Sham を解析した。

2. 褐色脂肪の活性化モデルマウスの作製

褐色脂肪細胞はβ3 アドレナリン受容体を介した交感神経刺激により活性化されることが知られている。そこで、本研究においては、野生型の C57BL/6J 雄性マウスを購入し、選択的β3 アドレナリン受容体作動薬を腹腔内投与することで、褐色脂肪細胞の活性化モデルマウスを作製した。対照群には、生理食塩水を腹腔内投与した。これらマウスに対して、後述の食行動および調節因子の解析を行った。

3. 食事選択試験

上述のマウスを個別飼育し、食事選択試験を行った。順化飼育の後、通常食と高糖質食を用いて、食事選択試験を行った。

4. FGF21 の測定

選択的β3 アドレナリン受容体作動薬および生理食塩水の投与前後において、マウス尾静脈より採血を行い、遠心分離により、血漿を採取した。FGF21 濃度の測定には Mouse/Rat FGF-21 Quantikine ELISA Kit を使用した。BAT における FGF21 の発現は、Quantitative PCR 法により評価した。

結　果

1. 褐色脂肪の欠損モデルマウスにおける高糖質食の摂取行動の解析

BATectomy および Sham における高糖質食の摂取量の変化について解析した。高糖質食の摂取量は、BATectomy において Sham と比較して統計学的に有意に高値であった。一方で、通常食の摂取量は、両群において差異は認めなかった。

2. 褐色脂肪の活性化モデルマウスにおける高糖質食の摂取行動の解析

選択的β3 アドレナリン受容体作動薬、または、生理食塩水の投与による、高糖質食の摂取量の変化について解析した。高糖質食の摂取量は、選択的β3 アドレナリン受容体作動薬を単回投与した群では、生理食塩水投与群と比較して統計学的に有意に低値であった。

3. 褐色脂肪の活性化モデルマウスにおける FGF21 分泌の解析

選択的β3 アドレナリン受容体作動薬、または、生理食塩水の投与による FGF21 分泌の変化について解析した。選択的β3 アドレナリン受容体作動薬を単回投与することで、血中 FGF21 濃度は、生理食塩水投与群と比較して著しく増加し、統計学的に有意な変化が観察された（図 2A）。また、BAT を単離し、選択的β3 アドレナリン受容体作動薬の投与群における *Fgf21* の発現を評価したところ、生理食塩水の投与群と比較して統計学的に有意な増加が観察された（図 2B）。

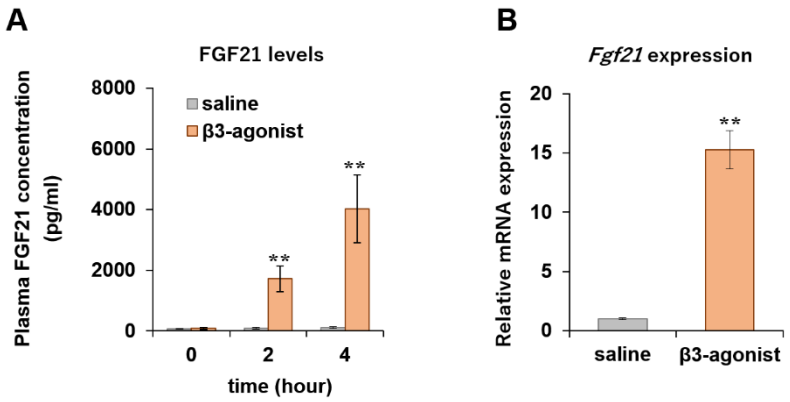


図 2. 選択的β3アドレナリン受容体作動薬の投与による FGF21 の血中濃度（A）および BAT における *Fgf21* 発現量の解析（B）

a）選択的β3アドレナリン受容体作動薬（β3-agonist）または生理食塩水（saline）投与後の血中 FGF21 濃度の評価。** $p<0.01$、Student's t-test。

b）選択的β3アドレナリン受容体作動薬（β3-agonist）または生理食塩水（saline）投与後の BAT での *Fgf21* 発現の評価。** $p<0.01$、Student's t-test。

考　察

本研究では、BAT の欠損モデルマウスにおいて、高糖質食の摂取量の増加がみられた。この一方で、BAT の活性化モデルマウスにおいて高糖質食の摂取量の低下が観察された。これらのことから、熱産生脂肪細胞である褐色脂肪細胞が、糖質に対する食選択行動に影響を及ぼす可能性が示唆された。

本研究では、BAT の活性化作用を有する選択的β3アドレナリン受容体作動薬の投与により、糖質摂取の抑制作用のみならず、FGF21 分泌が著しく増加することを観察している。FGF21 は、前述の通り、脳の視床下部にあるオキシトシン神経を介して、糖への欲求を制御することが示唆されている［8］。これらのことから、BAT を介した糖質摂取の抑制作用には FGF21 分泌が関与する可能性が考えられる。そこで今後は、本機序を明らかにするために、オキシトシン神経特的に FGF21 の共受容体であるβ-Klotho を欠損するモデルマウスを用いて、同様の検討を行う必要がある。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻栄養化学分野の佐々木努教授をはじめとする研究室メンバーである。共同研究者の先生方に心より感謝申し上げます。

文　献

1） Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. J Clin Invest. 2015 Feb;125(2):478-86. doi: 10.1172/JCI78362. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25642708 DOI: 10.1172/JCI78362

2） Ikeda K, Kang Q, Yoneshiro T, Camporez JP, Maki H, Homma M, Shinoda K, Chen Y, Lu X, Maretich P, Tajima K, Ajuwon KM, Soga T, Kajimura S. UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis. Nat Med. 2017 Dec;23(12):1454-1465. doi: 10.1038/nm.4429. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29131158 DOI: 10.1038/nm.4429

3) Chen Y, Ikeda K, Yoneshiro T, Scaramozza A, Tajima K, Wang Q, Kim K, Shinoda K, Sponton CH, Brown Z, Brack A, Kajimura S. Thermal stress induces glycolytic beige fat formation via a myogenic state. Nature. 2019 Jan;565(7738):180-185. doi: 10.1038/s41586-018-0801-z. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30568302 DOI: 10.1038/s41586-018-0801-z

4) Sponton CH, Kajimura S. Multifaceted Roles of Beige Fat in Energy Homeostasis Beyond UCP1. Endocrinology. 2018 Jul 1;159(7):2545-2553. doi: 10.1210/en.2018-00371. PMID: 29757365 DOI: 10.1210/en.2018-00371

5) Becher T, Palanisamy S, Kramer DJ, Eljalby M, Marx SJ, Wibmer AG, Butler SD, Jiang CS, Vaughan R, Schöder H, Mark A, Cohen P. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. Nat Med. 2021 Jan;27(1):58-65. doi: 10.1038/s41591-020-1126-7. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33398160 DOI: 10.1038/s41591-020-1126-7

6) Oguri Y, Fujita Y, Abudukadier A, Ohashi A, Goto T, Furuya F, Obara A, Fukushima T, Matsuo N, Kim M, Hosokawa M, Kawada T, Hasegawa H, Inagaki N. Tetrahydrobiopterin activates brown adipose tissue and regulates systemic energy metabolism. JCI Insight. 2017 May 4;2(9):e91981. doi: 10.1172/jci.insight.91981. PMID: 28469071 DOI: 10.1172/jci.insight.91981

7) Yoneshiro T, Wang Q, Tajima K, Matsushita M, Maki H, Igarashi K, Dai Z, White PJ, McGarrah RW, Ilkayeva OR, Deleye Y, Oguri Y, Kuroda M, Ikeda K, Li H, Ueno A, Ohishi M, Ishikawa T, Kim K, Chen Y, Sponton CH, Pradhan RN, Majd H, Greiner VJ, Yoneshiro M, Brown Z, Chondronikola M, Takahashi H, Goto T, Kawada T, Sidossis L, Szoka FC, McManus MT, Saito M, Soga T, Kajimura S. BCAA catabolism in brown fat controls energy homeostasis through SLC25A44. Nature. 2019 Aug;572(7771):614-619. doi: 10.1038/s41586-019-1503-x. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31435015 DOI: 10.1038/s41586-019-1503-x

8) Matsui S, Sasaki T, Kohno D, Yaku K, Inutsuka A, Yokota-Hashimoto H, Kikuchi O, Suga T, Kobayashi M, Yamanaka A, Harada A, Nakagawa T, Onaka T, Kitamura T. Neuronal SIRT1 regulates macronutrient-based diet selection through FGF21 and oxytocin signalling in mice. Nat Commun. 2018 Nov 2;9(1):4604. doi: 10.1038/s41467-018-07033-z. PMID: 30389922 DOI: 10.1038/s41467-018-07033-z

9) Kong X, Yao T, Zhou P, Kazak L, Tenen D, Lyubetskaya A, Dawes BA, Tsai L, Kahn BB, Spiegelman BM, Liu T, Rosen ED. Brown Adipose Tissue Controls Skeletal Muscle Function via the Secretion of Myostatin. Cell Metab. 2018 Oct 2;28(4):631-643.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.004. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30078553 DOI: 10.1016/j.cmet.2018.07.004