

論文要約

【研究題目】

岩瀬 麻里

Studies on the identification and characterization of factors that regulate uncoupling protein 1 expression in beige adipocytes

(ベージュ脂肪細胞における脱共役タンパク質 1 発現調節因子の同定と機能解析に関する研究)

【研究背景・目的】

脂肪組織は白色脂肪組織 (WAT) と褐色脂肪組織 (BAT) の 2 種類に大別される。BAT はミトコンドリア内膜上に発現する脱共役タンパク質 1 (UCP1) による熱産生を介し、低温下での体温維持に寄与する組織である。また、寒冷刺激や特定の食品成分などの刺激に応じて、WAT 中に UCP1 を有する褐色脂肪様白色脂肪細胞 (ベージュ脂肪細胞) が発生し (褐色化)、全身のエネルギー消費に寄与しうることが明らかとなっている。BAT 活性は肥満度と逆相関するため、肥満に対する予防・治療の標的として、BAT 機能が注目されている。本研究では、内因性および外因性の UCP1 発現調節因子の同定および機能解析を行った。

第 1 章 glycerol kinase がベージュ脂肪細胞の褐色化に与える影響

寒冷刺激したマウスのそけい部 WAT (iWAT) の遺伝子発現を経時的に網羅解析し、遺伝子発現パターンを基にクラスタリングした結果、*Ucp1* と同じクラスターに位置する遺伝子として glycerol kinase (Gyk) を同定した。アデノ随伴ウイルスを用いた iWAT 特異的 Gyk ノックダウン (KD) は iWAT における *Ucp1* 遺伝子発現量を減少させた。iWAT 由来培養脂肪細胞における Gyk KD は、 β アドレナリン受容体 (β AR) 作動薬添加による *Ucp1* 発現量上昇を抑制した。さらに、Gyk KD 細胞において *Ucp1* promoter 活性の減弱、リン酸化 CREB の減少が認められ、Gyk KD による β AR シグナルの減弱が示唆された。この結果は、膜透過性 cAMP アナログ添加では認められなかったため、Gyk 機能は β AR 刺激下の cAMP 産生に重要であると示唆された。Gyk KD 細胞では細胞内一価不飽和脂肪酸量が増加しており、iWAT 由来培養脂肪細胞に各種脂肪酸を添加した結果、パルミトレイン酸添加により β AR 刺激による *Ucp1* 発現上昇が抑制されることが明らかとなった。以上より、Gyk KD 細胞の β AR シグナル減弱に起因する *Ucp1* 発現抑制には細胞内のパルミトレイン酸量増加が関与することが示唆された。

第 2 章 non-coding RNA がベージュ脂肪細胞の褐色化に与える影響

寒冷刺激したマウス脂肪組織の RNA-sequence 解析を行った結果、BAT 機能が亢進する寒冷刺激時に BAT 及び iWAT において発現量が上昇する non-coding RNA として、long non-coding RNA 2310069B03Rik (2310069B03Rik) を見出した。C57BL/6 マウスに対する β AR 作動薬およびペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 γ (PPAR γ) アゴニスト投与による BAT 機能の活性化は *Ucp1* および 2310069B03Rik 遺伝子発現量を増加させた。しかしながら、iWAT 由来培養脂肪細胞における 2310069B03Rik 強制発現は、*Ucp1* を含む褐色化関連遺伝子の発現を抑制した。寒冷刺激時の *Ucp1* と 2310069B03Rik 発現量を経時的に定量した結果、*Ucp1* は寒冷初期に急激に増加するのに対し、2310069B03Rik は比較的長期の寒冷刺激により発現量の増加を示した。以上の結果から、2310069B03Rik は *Ucp1* より後発的に発現上昇することで、*Ucp1* 発現抑制に関与すると示唆された。

第 3 章 食用植物由来成分 suksdorfin がベージュ脂肪細胞の褐色化に与える影響

セリ科植物から抽出したクマリン類 38 種類を 3T3-L1 前駆脂肪細胞に添加し、脂肪細胞への分化促進作用を有する成分を探索した。その結果、suksdorfin が高い分化促進作用を示し、これは PPAR γ の活性化亢進によるものであることが示唆された。さらに iWAT 由来培養脂肪細胞への suksdorfin 添加は *Ucp1* 遺伝子発現量を増加させた。以上の結果から、セリ科植物から単離した成分 suksdorfin は PPAR γ 活性化を介して *Ucp1* 発現上昇を惹起する食用植物由来成分であることが示唆された。