

研究報告書

「褐色脂肪-骨格筋間の新たな臓器間ネットワークの解明」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 24 年 9 月～平成 27 年 3 月

研究者: 梶村真吾

1. 研究のねらい

ほ乳類には二種類の形態的・機能的に異なる脂肪細胞(白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞)が存在する。白色脂肪細胞が主に余剰エネルギーの貯蓄庫として機能するのに対し、褐色脂肪細胞は発熱によってエネルギーを消費し、体温の保持に重要な役割を持つ特殊な細胞である。近年、ヒト成人においても予想以上に多くの褐色脂肪が存在することが明らかになり、その生体内における役割と肥満治療への可能性に注目が集まっている。従来、褐色脂肪の生理学的意義は熱産生による体温調節が主とされてきたが、近年の研究から、褐色脂肪は単なる熱産生器官ではないことが示唆されている。本研究では特に、褐色脂肪と骨格筋の間をつなぐ新たな液性因子を同定し、その生体内におけるエネルギー代謝・糖代謝の恒常性維持に関わる機能の解明を目指す。

2. 研究成果

(1) 概要

従来、褐色脂肪の生理学的意義は熱産生による体温調節が主とされてきた。しかし、近年の研究から、褐色脂肪は単なる熱産生器官ではないことが示唆されている。例えば、褐色脂肪細胞の分化に必須である因子を欠損させたマウスは、褐色脂肪細胞の分化・発生が顕著に減退するのみならず、肥満表現系が現れる前段階で脂肪肝や骨格筋や肝臓におけるインスリン抵抗性が認められる。その逆の例として、褐色脂肪(特にベージュ細胞の分化)を活性化したマウスモデルでは、高脂肪食下において脂肪肝や骨格筋や肝臓におけるインスリン抵抗性の顕著な改善が認められる。これらの褐色脂肪を介した代謝恒常性の変化は、体重の変化のみでは必ずしも説明がつかないため、褐色脂肪細胞が熱産生以外の機能を介して代謝恒常性維持に関わっていることが示唆される。その一つとして、褐色脂肪と、肝臓や骨格筋など末梢組織との間で分泌因子を介した臓器間ネットワークを形成していることが示唆される。例えば、褐色脂肪から分泌される因子群(Slit2など)が骨格筋や肝臓へ作用し、エネルギー代謝や糖代謝の恒常性維持に重要な役割を持つことが考えられる。

(2) 詳細

熱産生機能を有する褐色脂肪細胞には二種類の細胞群: 胎児期にすでに細胞運命が決定している「既存型」(classical brown adipocyte) と、成人期において様々な環境要因(例えば長期の寒冷刺激など)により白色脂肪細胞から分化誘導されるベージュ細胞 (beige adipocyte) と呼ばれる「誘導型」の褐色脂肪細胞が存在する。我々は近年、ヒト成人の首近辺に存在す

る褐色脂肪はベージュ細胞に近い性質を持つことを明らかにし、ベージュ細胞の重要性が認識されつつある (Shinoda et al., Nature Medicine 2015)。

従来、褐色脂肪の生理学的意義は熱産生による体温調節が主とされてきた。しかし、近年の知見から、褐色脂肪は単なる熱産生器官ではないことが示唆されている。その仮説を支持する本研究期間中に得られた知見を以下に示す： 1)我々は褐色脂肪細胞の分化に必須であるメチル化転換酵素(EHMT1)を同定し、脂肪細胞特異的に欠損させたマウスを作成した。EHMT1 の脂肪特異的欠損マウスは、褐色脂肪細胞の分化・発生が顕著に減退するのみならず、肥満の表現系が現れる前の時点から顕著な脂肪肝や骨格筋や肝臓におけるインスリン抵抗性が認められる (Ohno et al., Nature 2013)。 2)褐色脂肪(褐色脂肪細胞とベージュ細胞)の熱産生機能を亢進する低分子化合物を同定し、高脂肪食下のマウスに投与すると、熱産生の亢進のみならず、脂肪肝の改善や骨格筋や肝臓におけるインスリン抵抗性の顕著な改善が認められた (Galmozzi et al., Cell Reports 2014)。 3)ベージュ細胞の分化に重要なリン酸化酵素(CK2) を同定し、アンチセンスオリゴの投与によりベージュ細胞分化を選択的に亢進すると、脂肪肝の改善や骨格筋や肝臓におけるインスリン抵抗性の顕著な改善が認められた(Shinoda et al., Cell Metabolism 2015)。これらの褐色脂肪を介した代謝恒常性の変化は、体重の変化のみでは必ずしも説明がつかないため、褐色脂肪細胞が熱産生以外の機能を介して代謝恒常性維持に関わっていることが示唆される (Kajimura et al., Cell Metabolism 2015)。

その一つとして、ベージュ細胞と肝臓や骨格筋など末梢組織との間で分泌因子を介した臓器間ネットワークを形成していることが上げられる。例えば、骨格筋由来の Irisin や 肝臓由来の FGF21 などの分泌因子がベージュ細胞の分化を誘導することが報告されている。一方、ベージュ細胞より分泌されるペプチド分泌因子として Slit2 が一例として挙げられる(Svensson et al., Cell Metabolism 2016)。さらに複数のベージュ細胞由来の分泌因子の存在が示唆され、さらに詳細な機能解析を今後発展させていく予定である。

3. 今後の展開

当初の予想以上に、ベージュ細胞の熱産生以外の機能が糖代謝の恒常性維持に重要な役割を持つことが示唆された。今後、ヒトにおける知見を含めて、新たな褐色脂肪の機能を探索していきたい。

4. 評価

(1)自己評価

(研究者)

- ・ 大まかな仮説はおそらく正しいが、詳細な作用機序の解明を含めて詰め切れない部分が残ることから、目的達成には遠い。
- ・ スピンオフした研究分野が予想外に発展する見込みであることは良かった。
- ・ さきがけを通じた共同研究が複数立ち上がったことは大変良かった。

(2)研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

本研究課題では、褐色脂肪と骨格筋の間をつなぐ新たな液性因子を同定し、その生体内におけるエネルギー代謝・糖代謝の恒常性維持に関わる機能の解明を目指した。その結果、褐色脂肪細胞の分化に必須である因子を欠損させたマウスは、顕著な脂肪肝や、骨格筋や肝臓におけるインスリン抵抗性が認められた。さらに、褐色脂肪(褐色脂肪細胞とベージュ細胞)の熱産生機能を亢進する低分子化合物を同定し、高脂肪食下のマウスに投与すると、熱産生の亢進のみならず、脂肪肝の改善や、骨格筋や肝臓におけるインスリン抵抗性の顕著な改善が認められた。このように、褐色脂肪の熱産生以外の機能が糖代謝の恒常性維持に重要な役割を持つことが示唆され、ヒトにおける知見を含めて、新たな褐色脂肪の機能を探索することにより、新たな糖代謝異常疾患の治療戦略の展開が期待される。

本研究者は、さがけ研究により、国際的な表彰を受賞しており、原著論文も含め、総説等の執筆も増えており、また、他領域のさがけ研究者との共同研究にも発展しており、研究者としての飛躍につながった。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

1. Shinoda K., Ohyama K., Hasegawa Y., Chang H-Y, Ogura M., Sato A., Hong H., Hosono T., Sharp L.Z., Scheel D.W., Graham M., Ishihama Y., & **Kajimura S.** (2015). Phosphoproteomics Identifies CK2 as a negative regulator of beige adipocyte thermogenesis and energy expenditure. *Cell Metabolism* 22(6):997-1008.
2. **Kajimura S.**, Spiegelman B.M. & Seale P. (2015). Brown and beige fat: Physiological roles beyond heat-generation. *Cell Metabolism* 22(4):546-559.
3. Shinoda K., Lijten I. H.N., Hasegawa Y., Hong H., Sonne S. B., Xue R., Chondronikola M., Kim M., Cypess A.M., Tseng Y., Nedergaard J., Sidossis L.S., & **Kajimura S.** (2015). Genetic and functional characterization of clonally-derived adult human brown adipocytes. *Nature Medicine* 21(4):389-394. PMC4427356
4. Galmozzi A.*, Sonne S.B.*, Keylin S., Hasegawa Y., Shinoda K., Lijten I., Chang J.W., Sharp L.Z., Cravatt B. F., Saez E., & **Kajimura S.** (2014). ThermoMouse: an in vivo model to identify modulators of UCP1 expression in brown adipose tissue. *Cell Reports* S2211-1247. PMC4268417 (Selected in Faculty1000)
5. Ohno H., Shinoda K., Ohyama K., Sharp L.Z. & **Kajimura S.** (2013). EHMT1 controls brown adipose cell fate and thermogenesis through the PRDM16 complex. *Nature* 504(7478):163-167. PMC3855638 (Selected in Faculty1000) Comment in “An enzymatic chromatin switch that directs formation of active brown fat.” [Cell Metabolism. 2014]
6. Ohyama K, Nogusa Y, Shinoda K, Suzuki K, Bannai M, & **Kajimura S.** (2016). A synergistic anti-obesity effect by a combination of capsinoids and cold temperature through promoting beige adipocyte biogenesis. *Diabetes*. In press

(2)特許出願

研究期間累積件数:0 件

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

受賞

2015 NISTEP Award, National Institute of Science and Technology Policy, Japan

2014 The Helmholtz Young Investigator in Diabetes Award (HelDi Award), Nature Medicine

2014 Baker IDI Metabolism & Inflammation Distinguished Lecture

2013 The Presidential Early Career Award for Scientists and Engineers from the White House (PECASE Award)

2013 Pew Scholar

著作物

1. 実験医学 2014 年 2 月号 Vol.32 No.3 生活習慣か,遺伝か,腸内細菌か? 肥満克服のサイエンス～代謝の変容と脂肪細胞の制御から,最新治療まで 単行本 use pre formatted date that complies with legal requirement from media matrix – 2014/1/21 梶村 真吾 (編集)

2. 実験医学増刊 Vol.34 No.2 「解明」から「制御」へ 肥満症のメディカルサイエンス 単行本 use pre formatted date that complies with legal requirement from media matrix – 2016/1/21 (編集) 梶村 真吾 ・ 箕越 靖彦