

論 文 内 容 要 旨

Activation of Classical Brown Adipocytes in the Adult Human Perirenal Depot Is Highly Correlated with PRDM16–EHMT1 Complex Expression

(成人腎周囲領域の古典的褐色脂肪細胞活性は PRDM16–EHMT1 複合体の発現と高度に相関する)

PLoS One, 10(3):e0122584,2015.

主指導教員：服部 登教授

(医歯薬保健学研究科 分子内科学)

副指導教員：浅野 知一郎教授

(医歯薬保健学研究科 医化学)

副指導教員：米田 真康講師

(広島大学病院 内分泌・糖尿病内科)

長野 学

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景と目的】哺乳類の脂肪組織は、中性脂肪として余剰エネルギーを貯蔵する白色脂肪組織 (white adipose tissue: WAT) と、組織特異的タンパク UCP1(uncoupling protein 1) を介した熱産生能をもつ褐色脂肪組織(brown adipose tissue: BAT) とに大別される。褐色脂肪細胞はさらにその発生学的由来や組織学的特徴から古典的褐色脂肪細胞(狭義の褐色脂肪細胞) と、カテコラミン刺激や寒冷刺激等の環境要因によって WAT 中に誘導されるベージュ脂肪細胞の少なくとも二種類に分類される。どちらも多房性の脂肪滴を持ちミトコンドリアに富み UCP1 などの熱産生に関わるタンパクを発現するなどの共通の特徴を持つが、その発生学的な違いに由来する遺伝子発現プロファイルや解剖学的位置は大きく異なっている。また、近年褐色脂肪細胞の活性化が、肥満や耐糖能障害を改善するとの報告もなされ、肥満症克服の戦略として褐色脂肪細胞の分化・機能制御が注目されている。しかし、成人における褐色脂肪細胞の分子的特徴については未だ不明な点が多い。本研究では、褐色脂肪細胞活性化モデルである成人褐色細胞腫患者の腎周囲領域から採取した脂肪組織を用いて、遺伝子発現解析、組織学的解析によって成人腎周囲領域の褐色脂肪細胞の分子的特徴の解明を目的とした。

【方法】成人褐色細胞腫患者(PHEO)11 例と非機能性副腎腫瘍患者(NF)7 例の腎周囲脂肪組織を採取し、リアルタイム PCR 法による遺伝子発現解析、ウェスタンブロット法によるタンパク発現解析、免疫組織化学による形態学的解析を行なった。さらに遺伝子発現と臨床的特徴との関連について相関解析を行なった。

【結果】PHEO 群では NF 群に比し UCP1 や CIDEA などの褐色脂肪特異的遺伝子・タンパク群の発現が有意に高かった。また組織学的にも PHEO 群では UCP1 免疫染色で染まる多房性の脂肪滴をもった脂肪細胞がみられ、褐色脂肪細胞として矛盾しない所見だった。この PHEO 群でみられた褐色脂肪細胞では古典的褐色脂肪細胞特異的な遺伝子群の発現が有意に高かった。また、同細胞は古典的褐色脂肪細胞マーカーである EBF3 による免疫染色陽性だった。さらにこの褐色脂肪細胞において、UCP1、CIDEA などの褐色脂肪特異的遺伝子群の発現は、年齢と相関せず、さらにアドレナリン刺激の指標である尿中カテコラミン量とも相関はみられなかった。また既報において褐色脂肪の活性は BMI と逆相関することが報告されているが、本研究では有意な相関はみられなかった。しかし、褐色脂肪細胞の重要な転写因子である PRDM16/EHMT1 複合体の遺伝子・タンパク発現と有意に相関していた。

【考察と結論】本研究によって、高カテコラミンにより褐色脂肪細胞が成人においても誘導されることが明らかとなったが、実臨床においてはカテコラミン刺激による心悸亢進や血圧上昇などの副作用が必発であり、これら副作用を引き起こすことなく褐色脂肪を活性化させる治療法の開発研究が望まれる。また本研究でみられた成人腎周囲領域褐色脂肪細胞はベージュ脂肪細胞ではなく古典的古典的褐色脂肪細胞の特徴をもっており、この結果はマウス等げっ歯類での既報と同様だった。さらに成人褐色脂肪細胞の誘導・活性化において PRDM16/EHMT1 複合体が重要な役割を果たし、PRDM16/EHMT1 複合体の活性化も肥満症治療の標的となりうる可能性が示唆された。