HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	光受容体Opsin3による褐色脂肪の機能制御
Author(s)	佐藤, 真理
Citation	北海道歯学雑誌, 39(2), 156-157
Issue Date	2019-03
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/73686
Type	article
File Information	39_02_10 Sato.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

北海道歯誌　39：156−157，2019.

最新の歯学

光受容体Opsin3による褐色脂肪の機能制御

Photoreceptor, Opsin3 regulates brown adipose tissue metabolism

[1)]北海道大学大学院歯学研究院　口腔医学部門　口腔健康科学分野　口腔分子生化学教室
[2)]国立研究開発法人科学技術振興機構（JST），さきがけ
[3)]Harvard Medical School, Joslin Diabetes Center, Section on Integrative Physiology and Metabolism
佐藤　真理[1, 2, 3)]

は　じ　め　に

筆者は，一般財団法人サンスター財団「金田博夫研究助成基金」にて100万円＋110,000ドルを支給され，2015年よりHarvard Medical School，Joslin Diabetes Center，Yu-Hua Tseng Labにて２年間，肥満・糖尿病に関する研究を行ってきた．さらに，2017年に帰国してすぐにJSTさきがけ「光による極限制御」領域に研究課題が採択され，４年間で3,700万円（直接経費）の研究助成を受けて現在も研究遂行に励んでいる．本稿では，これらの助成を受けて取り組んでいる光受容体Opsin3による褐色脂肪の代謝制御機構について紹介する．

１．褐色脂肪

私たちの体には白と茶色，二種類の脂肪組織が存在する．お腹まわりに蓄積しやすい白色脂肪は血中の過剰な糖や脂質を取り込み貯め込む貯蔵庫であり，この白色脂肪を減らすために私たちは食事制限や運動などいわゆる“ダイエット”を行う．一方，頸部や腋窩に存在する褐色脂肪は糖や脂肪を取り込みミトコンドリアで燃やして熱を産生する，いわゆる“善玉”の脂肪である．実際，同じような食生活をしていても褐色脂肪が活発に働いている人ほど肥満になりにくいことが知られており[1)]，近年，このエネルギー代謝の高い褐色脂肪を活性化することで肥満防止または治療につなげるため，大別して，１．褐色脂肪を活性化させるトリガーの探索，２．褐色脂肪のエネルギー代謝制御における分子機構，３．褐色脂肪細胞の分化制御システム，の面から研究が盛んに行われている．筆者の留学先のボスであるYu-Hua Tseng博士はヒト成人における褐色脂肪の機能的役割を世界に先駆けて発見した研究者である[2)]．筆者はTseng博士と共に，全く新しい褐色脂肪の活性化法として光による刺激を見出しそのメカニズムと効果について詳しく検討を行っている．

２．光受容体Opsin3

OpsinはG protein coupled receptor（GPCR）のひとつであり光受容体として知られている．目の視細胞に発現しているロドプシン（Rhod-opsin）がよく知られているOpsinであるが，近年，視細胞以外にもOpsinの存在が見いだされている．Opsin3（Opn3）は1999年にマウスの小脳で発見され[3)]，2008年にマウス組織のGPCR発現プロファイリングによりAdipose Clusterに分類された[4)]．しかし，脂肪組織におけるOpn3の機能に関する報告はこれまでにない．さらに興味深いことに，脊椎動物のOpn3ホモログを発現させたHEK293細胞は光感受性を持つことが示されており，光受容器である目以外の組織でもOpn3が光受容体として働きうることが示唆されている[5)]．これらのことから脂肪組織そのものがOpn3を介して光感受性を持つ可能性が考えられる．さらに，エステサロンにおいて光照射で脂肪を溶解する光痩身という施術が一般的に行われ効果があることから，筆者はOpn3を介した光刺激が褐色脂肪の機能に何らかの影響を与えているのではないかと考えて研究を開始した．

３．Opsin3を介した光刺激による褐色脂肪の機能制御

筆者はまず，John Hopkins UniversityのKing-Wai Yau博士から提供されたOpn3ノックアウトマウス[6)]を用いて代謝機能の測定を行った．Opn3ノックアウトマウスは高脂肪食飼育下で，野生型マウスにくらべて著しい体重増加を呈する．摂食量には変化がなく，白色脂肪の量が増加していることから，糖・脂質代謝および全身のエネルギー代謝に異常があると考えられた．興味深いことにOpn3ノックアウトマウスの褐色脂肪組織ではucp1やPGC1aといった熱産生に重要な遺伝子の発現が低下しており，短期寒冷暴露実験の結果からもOpn3ノックアウトマウスでは褐色脂肪組織による熱産生が障害されていることが示された．これらのことから，Opn3受容体は褐色脂肪の糖・脂質代謝およびエネルギー代謝に重要であることが示唆された．

次に，褐色脂肪細胞そのものが細胞自律性にOpn3で光を感知して糖・脂質・エネルギー代謝を制御しているか否かを明らかにするために，Opn3ノックアウトマウス褐色脂肪細胞株を樹立してin vitro実験を行った．その結果，１．Opn3ノックアウト褐色脂肪細胞は，野生型にくらべて糖取り込みが減少していること，２．光照射した野生型マウス褐色脂肪細胞では糖取り込みが上昇し，この現象はOpn3ノックアウト褐色脂肪細胞では消失すること，３．糖および脂肪酸を利用した褐色脂肪細胞のミトコンドリア呼吸はOpn3ノックアウト褐色脂肪細胞で低下していること，４．光照射により野生型褐色脂肪細胞の糖，脂肪酸を利用したミトコンドリア呼吸がともに上昇するが，ノックアウト細胞では光照射によるミトコンドリア呼吸の上昇が見られないこと が分かった．

これらの結果から，褐色脂肪そのものが光受容体Opn3を介して光を感知しており，このOpn3を介した光刺激が褐色脂肪の糖・脂質代謝およびエネルギー代謝に重要であることが示唆された．

お　わ　り　に

本研究により，光受容体であるOpn3を介して褐色脂肪そのものが光を感知しており，この光による刺激が褐色脂肪の活性化に重要であることが明らかとなりつつある．近年，糖や脂肪を消費して熱産生を行う“代謝を上げる”褐色脂肪に注目が集まっており，褐色脂肪を増やしたり活性化するための方法が盛んに研究されている．褐色脂肪を活性化する方法として現在知られているのは，寒冷刺激やアドレナリン作動薬投与であるが[7]，本研究は“光を照射するだけ”というよりシンプルで簡単な方法の提案につながる．今後，Opn3を介した光による褐色脂肪の制御機構についてより詳細な分子機構を明らかにし，肥満・糖尿病の新たな予防法，治療法の開発へとつなげていきたい．

参　考　文　献

1）Townsend, K. & Tseng, Y.H. : Brown adipose tissue : Recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. Adipocyte 1 : 13-24, 2012.

2）Cypess, A.M. et al. : Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. N Engl J Med 360, 1509-1517 (2009).

3）Blackshaw, S. & Snyder, S.H. : Encephalopsin : a novel mammalian extraretinal opsin discretely localized in the brain. J Neurosci 19 : 3681-3690, 1999.

4）Regard, J.B., Sato, I.T. & Coughlin, S.R. : Anatomical profiling of G protein-coupled receptor expression. Cell 135 : 561-571, 2008.

5）Koyanagi, M., Takada, E., Nagata, T., Tsukamoto, H. & Terakita, A. : Homologs of vertebrate Opn3 potentially serve as a light sensor in nonphotoreceptive tissue. Proc Natl Acad Sci USA 110 : 4998-5003, 2013.

6）Buhr, E.D. et al. : Neuropsin (OPN5)-mediated photoentrainment of local circadian oscillators in mammalian retina and cornea. Proc Natl Acad Sci USA 112 : 13093-13098, 2015.

7）Tseng, Y.H., Cypess, A.M. & Kahn, C.R. : Cellular bioenergetics as a target for obesity therapy. Nat Rev Drug Discov 9 : 465-482, 2010.