HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	褐色脂肪細胞の新規増殖機構とその組織形成における役割［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	深野, 圭伍
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第12620号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65652
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Keigo_Fukano_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）　　氏名：深　野　圭　伍

審査委員

主査	教授	木　村　和　弘
副査	特任教授	葉　原　芳　昭
副査	教授	稲　波　　修
副査	講師	岡　松　優　子

学位論文題名

褐色脂肪細胞の新規増殖機構とその組織形成における役割

哺乳動物には白色脂肪と褐色脂肪の 2 種類の脂肪組織があり、前者は全身のエネルギー貯蔵と供給を担うのに対し、後者は脂肪を自身で酸化分解し熱へと転換する。褐色脂肪の熱産生能力は特異的に発現する脱共役タンパク質 UCP1 に依存し、交感神経終末より放出されるノルエピネフリンのβ作用により活性化される。例えば、哺乳動物が寒冷環境に暴露されると交感神経-褐色脂肪経路による熱産生が増加して体温が維持される。

この時、褐色脂肪組織は UCP1 発現量の増加とともに細胞数の増加を伴って増生することが報告されている。一般に、組織の増生は、間質細胞に含まれる未分化な細胞が増殖し、それらの分化により成熟細胞の数を増やすと考えられ、分化した細胞は増生には寄与しない。しかし、寒冷刺激誘導性の組織増生は迅速であり、どのような細胞が増えているかは不明である。深野圭伍氏は本学位論文の第一章で寒冷刺激による褐色脂肪組織の増生における成熟褐色脂肪細胞の増殖の寄与について検討し、第二章ではその褐色脂肪組織の形成における役割を明らかにすべく研究を進めた。

第一章では 6 週齢の C57BL/6J マウスを 23℃(対照)もしくは 10℃(寒冷刺激)で 5 日間飼育し、細胞増殖マーカーである Ki67 の褐色脂肪組織での発現を解析した。褐色脂肪細胞の細胞膜に高発現するモノカルボン酸トランスポーター1 (MCT1)と UCP1 を共染色すると MCT1 陽性の細胞膜で覆われた広い UCP1 陽性の細胞質領域を持ち、円形の核を持つ褐色脂肪細胞と UCP1 陰性で MCT1 陽性の細胞膜の間隙に存在する扁平な核を持つ間質細胞に区別できた。この定義に従い、対照マウスの褐色脂肪組織を調べると、Ki67 を発現する UCP1 陽性の褐色脂肪細胞が全褐色脂肪細胞中の 7.2% ± 0.4% 見られ、前駆脂肪細胞を含む UCP1 陰性の間質細胞にも Ki67 を発現するものが全間質細胞中の 19.6% ± 2.3% 見られた。Ki67 陽性の褐色脂肪細胞の割合は、寒冷刺激 1 日目から急激に増加し(25.6% ± 1.8%)、5 日目まで対照群と比べ有意に高い値を示した。一方で、Ki67 陽性の間質細胞は寒冷刺激により徐々に増

加し、5 日目で一番高値を示した(42.1% ± 8.3%)。この寒冷刺激による Ki67 陽性細胞数の増加は、褐色脂肪細胞においてはβ3 アドレナリン受容体阻害剤の投与により抑制され、間質細胞においてはβ1 アドレナリン受容体阻害剤の投与により抑制された。さらに、β3 アドレナリン受容体作動薬を 5 日間投与すると、Ki67 陽性の褐色脂肪細胞が投与 1 日目から 5 日目まで対照群と比べ有意に増加したが、Ki67 陽性の間質細胞の割合には変化がなかった。これらの結果から、分化した褐色脂肪細胞は寒冷刺激に応じてβ3 アドレナリン受容体を介して増殖することがわかった。つまり、前駆脂肪細胞の増殖と同様に、褐色脂肪細胞の増殖も寒冷刺激による交感神経依存性の褐色脂肪組織の増生に寄与すると考えられる。

第二章では細胞周期を停止させる p27 を脂肪細胞特異的に過剰発現させたトランスジェニック(Tg)マウスを用いて、白色と褐色脂肪細胞の増殖について検討した。Tg マウスでは白色脂肪組織には変化が見られなかったが、褐色脂肪組織は対照の野生型(WT)組織に比べ強度の組織低形成を示した。Tg マウスの褐色脂肪組織には正常な形態と UCP1 発現量を持つ褐色脂肪細胞が存在し熱産生能を保持していたが、組織全体の細胞数が減少したため組織当たりの UCP1 含量は WT マウスに比べて著しく減少した。その結果に一致して短期寒冷刺激(4℃)に対して Tg マウスは体温を徐々に低下させ、寒冷不耐性を示した。Tg マウスでは非刺激時においても Ki67 陽性の褐色脂肪細胞の割合は WT マウスに比べ有意に低下しており、β3 アドレナリン受容体作動薬投与による Ki67 陽性の褐色脂肪細胞数の増加は WT マウスで見られたが Tg マウスでは見られなかった。さらに in vitro の実験結果から、p27 は褐色脂肪細胞の分化に影響を与えなかった。よって、Tg マウスでは成熟褐色脂肪細胞が増殖できず、細胞数の減少が組織の低形成を導いたと考えられ、褐色脂肪細胞の分化後の増殖機構は組織形成にも大きく寄与することがわかった。

以上のように、本研究では褐色脂肪細胞は分化後にも分裂するという、これまで想定されていなかった独特な増殖経路を持つこと、それはβ3 アドレナリン受容体を介しており、褐色脂肪組織の寒冷刺激誘導性の組織増生や組織形成に寄与することを明らかにしたものであり、哺乳動物の生理化学に貢献が大である。よって，審査委員一同は，上記学位論文提出者　深野圭伍氏の学位論文は，北海道大学大学院獣医学研究科規程第６条の規定による本研究科の行う学位論文の審査等に合格と認めた。