



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on development of brown and beige adipocytes in mice: effect of age and diet-induced obesity [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	申, 雄澈
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第13503号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74782
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Woongchul_SHIN_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨
Abstract of the dissertation

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名： 申 雄澈

Name

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

Study on development of brown and beige adipocytes in mice:
effect of age and diet-induced obesity

（マウスにおける褐色およびベージュ脂肪細胞の誘導・発達に関する研究：
加齢および食餌誘導性肥満の影響）

褐色脂肪組織（BAT）はエネルギーを消費して熱を生産する特殊な脂肪組織であり、エネルギー消費の側面からの肥満対策のターゲットとして関心をあつめている。褐色脂肪細胞は多房性脂肪滴を含み、ミトコンドリア内膜に発現する脱共役タンパク質（Uncoupling protein 1; UCP1）が脂肪エネルギーを消費して熱を産生する。褐色脂肪細胞とは対照的に、白色脂肪組織（WAT）中の白色脂肪細胞は単房性脂肪滴を含み、余剰なエネルギーを中性脂肪として貯蔵する。ベージュ脂肪細胞は、アドレナリン性刺激によってWAT中に出現し、UCP1発現する脂肪細胞である。形態や熱産生機能は褐色脂肪細胞と似ているが、遺伝子発現や発生過程での起源細胞が異なる。興味深いことに、ヒト褐色脂肪組織の遺伝子発現パターンは、マウスの褐色脂肪細胞よりベージュ脂肪細胞に近いことが明らかになっている。したがって、ベージュ脂肪細胞の誘導メカニズムを明らかにすることは、肥満対策の新たな治療戦略の確立に役立つと考えられる。本研究では、加齢や肥満がベージュ脂肪細胞の誘導性にどのような影響を与えるかを明らかにすることを目的とした。

第1章では老化に伴うベージュの脂肪細胞誘導性の変化を調べた。20ヶ月齢の老齢マウスで

は、4ヶ月齢の成マウスに比べて体重および白色脂肪組織重量が有意に大きかった。白色脂肪細胞サイズが肥大化しており、いわゆる加齢性肥満を生じていると考えられた。β3 アドレナリン受容体アゴニストである CL316,243 (CL) を1週間投与すると、BAT と WAT のいずれにおいても UCP1 タンパク質の発現が増加し、褐色およびベージュ脂肪細胞が活性化していると考えられた。しかし、褐色脂肪細胞の活性化には成マウスと老齢マウスで違いはなかったが、ベージュ脂肪細胞の誘導性は成マウスに比べて老齢マウスで有意に抑制された。老化によるベージュ脂肪細胞誘導性低下のメカニズムを明らかにするために、ベージュ脂肪細胞に分化することが報告されてる PDGFRαを発現する前駆細胞 (PDGFRα細胞) の数を調べると、成マウスと比較して、老齢マウスの iWAT において PDGFRα細胞の数が有意に低かった。以上の結果から、アドレナリン性刺激によるベージュ脂肪細胞の誘導性は、老化に伴い低下することが明らかになった。そのメカニズムとして、前駆細胞の数の減少がかかわることが示唆された。

老化に伴う代謝量の低下は内臓脂肪の蓄積を引き起こし、肥満症の発症リスクを増加させる。実際、本研究においても老化マウスは体脂肪量の有意な増加を示した。そこで、老化に伴うベージュ脂肪細胞誘導性の低下に肥満に伴う脂肪組織の肥大化が影響している可能性を考えた。

第2章では、肥満マウスにおけるベージュ脂肪細胞誘導性の変化を調べた。マウスに高脂肪食 (HFD) または通常食 (ND) を14週間与えると、HFD 群では体重と WAT 重量が ND 群に比べて有意に大きくなった。CL を1週間投与すると、ND 群の WAT では UCP1 の mRNA およびタンパク質発現が増加し、多房性脂肪滴を含む脂肪細胞が出現したが、HFD 群ではこれらの反応が減弱していた。また、WAT における PDGFRα細胞の数は ND 群に比べて HFD 群で有意に少なく、肥満によるベージュ脂肪細胞誘導性の低下の一因である可能性が考えられた。

PDGFRα細胞の数の制御機構を明らかにするために、PDGFRαのリガンドである PDGF の遺

伝子発現を調べた。PDGF の 4 つのアイソフォームのうち、WAT では PDGF-B が最も高い発現量を示し、ND 群において CL 投与により増加する傾向があった。一方、HFD 群においては変化が認められず、CL 投与後の発現量は ND 群に比べて有意に低かった。さらに、PDGFR 阻害剤の投与は、PDGFR α 細胞の数には影響を与えなかったが、CL 投与により誘導される UCP1 発現を抑制した。これらの結果から、PDGF-B-PDGFR α 経路の活性化は、前駆細胞の数ではなく分化を促進することで、ベージュ脂肪細胞を誘導する可能性が考えられた。

以上の研究により、マウスにおいて老化と肥満はベージュ脂肪細胞誘導性を低下させることが明らかになった。そのメカニズムとして、PDGFR α を発現するベージュ前駆細胞の数と PDGF-B 依存的シグナル経路の活性の低下が要因である可能性が考えられた。本研究の結果は、適切な数のベージュ前駆細胞と分化誘導経路を維持することがベージュ脂肪細胞誘導性の維持につながることを示唆しており、肥満と肥満に関連した病態の新たな治療戦略の確立に貢献することが期待される。