



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_review.pdf, 審査の要旨



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：Woongchul Shin

審査委員	主査	教授	木村和弘
	副査	教授	稲波 修
	副査	教授	乙黒兼一
	副査	准教授	岡松優子

学位論文題名

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)

哺乳動物には2種類の脂肪組織、褐色脂肪組織（BAT）と白色脂肪組織（WAT）があり、前者はエネルギー消費に寄与し、後者はエネルギーを中性脂肪として貯蔵する。BATは多房性脂肪滴を有し、その機能は褐色脂肪細胞の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）の働きによる。一方、WATは単房性脂肪滴を持つ細胞からなる。しかし、比較的持続性のアドレナリン性刺激を与えるとWAT中にUCP1を発現し、多房性脂肪滴を持つ細胞、ベージュ脂肪細胞が誘導される。このベージュ脂肪細胞は褐色脂肪細胞と発生起源細胞が異なるものの、エネルギー消費には褐色脂肪細胞と同様に貢献する。

中大動物においてBATは成長と共に消失するとされていたが、ヒト成人においてBATの存在が確認された。さらにヒト成人BAT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。しかしながら、ヒト成人のBAT検出率は加齢と共に減少する。そこで、本学位論文でShin氏は、第1章で加齢がマウスの褐色および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について、その機序を含め解析を行った。さらに、第2章では加齢に伴い肥満が多く見られるため、その影響について食餌性肥満マウスモデルを用いて解析した。

老齢マウス（20ヶ月齢）は、成マウス（4ヶ月齢）に比べて体重および白色脂肪組織重量が有意に大きく、加齢性肥満を生じていた。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。加齢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いる PDGFR α を発現する前駆細胞 (PDGFR α 細胞) の数を調べると、成マウスに比較して、老齢マウスの WAT において PDGFR α 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、加齢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。

次に、マウスに高脂肪食 (HFD) または通常食 (ND) を 3 か月間与えると、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 PDGFR α 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。

PDGFR α 細胞の数の制御機構を明らかにするために、PDGFR α 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、マウスにおいて加齢と肥満は褐色脂肪細胞へは影響しないものの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など、哺乳動物の病態生理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 Woongchul Shin 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。