



Title	哺乳類の寒冷適応における褐色脂肪組織の役割
Author(s)	加藤(鈴木), 美羅; Kato-Suzuki, Mira; 岡松, 優子 他
Description	第二章：恒温動物（哺乳類）
Citation	低温科学, 81, 99-108
Issue Date	2023-03-20
DOI	https://doi.org/10.14943/lowtemsci.81.99
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89110
Type	departmental bulletin paper
File Information	11_p099-108_LT81.pdf



哺乳類の寒冷適応における褐色脂肪組織の役割

加藤(鈴木) 美羅¹⁾, 岡松 優子¹⁾

2022年12月15日受付, 2023年1月16日受理

哺乳類には, 白色と褐色の2種類の脂肪組織が存在する. 白色脂肪組織はエネルギーを中性脂肪として貯蔵する役割を担うのに対し, 褐色脂肪組織はミトコンドリアの脱共役タンパク質1 (UCP1) により熱を産生する非震え熱産生の部位である. 哺乳類は寒冷刺激を受けると交感神経を介して褐色脂肪組織の熱産生を活性化し, 体温の低下を防ぐ. 寒冷刺激が長期に渡ると褐色脂肪組織が増生するとともに, 白色脂肪組織中に UCP1 を発現するベージュ脂肪細胞が誘導され (白色脂肪の褐色化), 個体レベルの熱産生能が増大して寒冷環境に適応する. 本稿では, 寒冷適応における脂肪組織の変化とその分子機序を概説するとともに, 動物種による褐色脂肪組織の発達や機能の違いについて紹介する.

The role of brown adipose tissue in adaptation to cold environment

Mira Kato-Suzuki¹ and Yuko Okamatsu-Ogura¹

Brown adipose tissue is a site for non-shivering thermogenesis by mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP1). Cold stimulation activates heat production in brown adipose tissue via the sympathetic nervous system, preventing a decrease in body temperature. Prolonged cold stimulation causes the hyperplasia of brown adipose tissue, and induces UCP1-expressing beige adipocytes in white adipose tissue. This remodeling of adipose tissues increases the thermogenic capacity at the individual level and improves adaptation to the cold environment. In this section, the molecular mechanisms of adipose tissue remodeling during cold adaptation and species-dependent differences in the development and the function of brown adipose tissue in mammals are discussed.

キーワード: 褐色脂肪, 寒冷適応, 熱産生, 脱共役タンパク質1

Brown adipose tissue, cold adaptation, Thermogenesis, UCP1

1. はじめに

恒温動物である哺乳類が寒冷にさらされると, 立毛や皮膚血管の収縮により体表からの熱放散が抑えられると

ともに, 熱産生が活発化して体温が維持される. このような適応的熱産生は, 骨格筋による震え熱産生とそれ以外の非震え熱産生に大別され, 後者の非震え熱産生を担うのが褐色脂肪組織である. 本稿では, 哺乳類について寒冷環境での体温維持や寒冷適応における褐色脂肪組織の役割について概説する.

連絡先

岡松 優子

北海道大学大学院獣医学研究院生化学教室

〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目

Tel. 011-706-5205

e-mail: y-okamata@vetmed.hokudai.ac.jp

1) 北海道大学大学院獣医学院生化学教室

Laboratory of Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University (Kita 18, Nishi 9, Kita-ku, Sapporo, 060-0818, Japan)

2. 褐色脂肪組織による熱産生

2.1 脱共役タンパク質1 (Uncoupling protein 1: UCP1)

哺乳類には, 白色と褐色の2種類の脂肪組織が存在する (図1). 白色脂肪組織に存在する白色脂肪細胞は余剰なエネルギーを細胞内の大きな単一の脂肪滴 (単房性脂

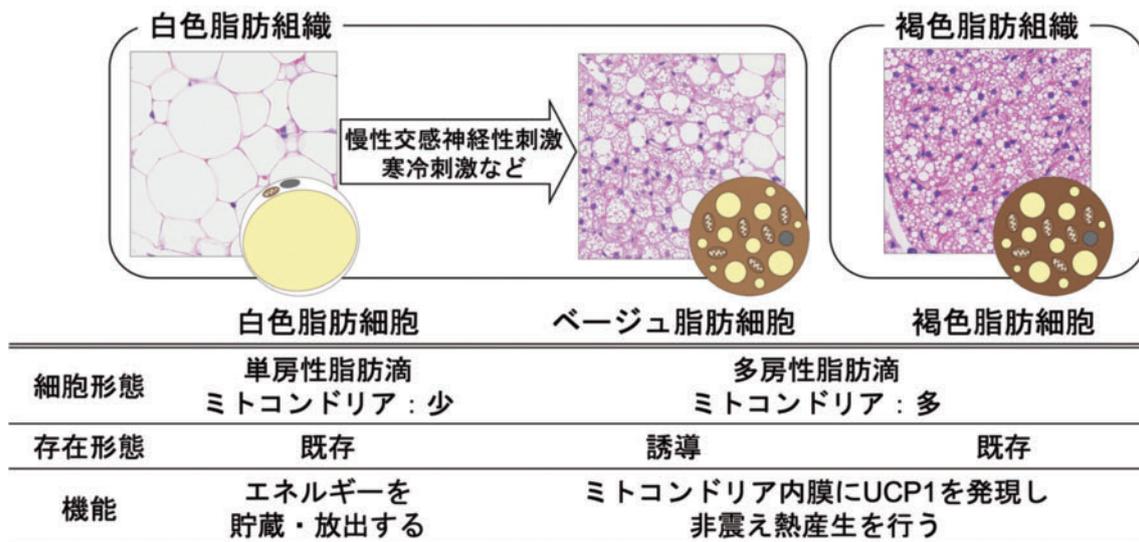


図1：3種類の脂肪細胞

哺乳類には白色および褐色脂肪組織が存在する。寒冷などの交感神経性刺激により、白色脂肪組織においてベージュ脂肪細胞と呼ばれる多房性脂肪滴と豊富なミトコンドリアを含む褐色脂肪細胞様の細胞が出現する。褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞はミトコンドリア内膜に脱共役タンパク質1 (UCP1) を発現し、エネルギーを熱として散逸する。

脂肪滴) に中性脂肪として蓄積し、必要に応じて脂肪酸として血中に放出して全身にエネルギーを供給する。また、様々なアディポカインを分泌し、全身代謝を制御する。非震え熱産生を担う褐色脂肪組織はミトコンドリアと血管に富む茶褐色の脂肪組織である。構成する褐色脂肪細胞は中性脂肪を蓄える脂肪細胞としての特徴は有しているものの、形態は白色脂肪細胞とは著しく異なり、小さい脂肪滴を複数含む(多房性脂肪滴)。豊富なミトコンドリアには熱産生を担う脱共役タンパク質1 (UCP1) が存在する。ミトコンドリアでは、電子伝達系により生じる内膜を隔てたプロトン濃度勾配を利用してATPが合成されるが、UCP1はATP合成を伴わずにプロトン濃度勾配を解消し、そのエネルギーが熱に変換される。脊椎動物では5種類のUCPが同定されており、中でもUCP1と比較的近縁な分子としてUCP2とUCP3が存在するが、ヒトにおけるアミノ酸の相同性はUCP1-UCP2間で56%、UCP1-UCP3間で58%であり、UCP2やUCP3の全身レベルでの熱産生への寄与は明確には示されていない。

2.2 褐色脂肪組織による熱産生の制御

褐色脂肪組織における熱産生は、交感神経によって支配されている。図2Aに示すように、寒冷刺激は体表の温度受容器 transient receptor potential (TRP) チャネル(齋藤の稿参照)で感受され体性感覚神経を介して脳に伝わり、褐色脂肪組織を支配する交感神経が活性化する

(Saito et al., 2020)。交感神経末端から放出されるノルアドレナリンは褐色脂肪細胞の β アドレナリン受容体に結合し、細胞内ではアデニル酸シクラーゼ、プロテインキナーゼA (PKA)、ホルモン感受性リパーゼなどの酵素が順次活性化し、中性脂肪から脂肪酸が遊離する。遊離脂肪酸は熱産生の基質として利用されると同時に、UCP1を直接活性化する。白色脂肪組織ではノルアドレナリンにより同様のシグナル経路が活性化し、中性脂肪から遊離した脂肪酸が血中に放出される。褐色脂肪組織は脂肪酸を積極的に取り込んで熱産生の基質として利用する。体温調節におけるこの熱産生経路の重要性はUCP1欠損マウス (Enerbäck et al., 1997) のみならず、ノルアドレナリンやアドレナリンを産生できないドーパミン β -ヒドロキシラーゼ欠損マウス (Thomas & Palmiter, 1997) やアドレナリン β 受容体の全てのサブタイプ (β_1 , β_2 , β_3) を欠損した β -lessマウス (Jimenez et al., 2002) などが寒冷に暴露されると体温を維持できず、死に至る(寒冷不耐性)ことから明らかである。なお、齧歯類の褐色脂肪細胞には α および β アドレナリン受容体が発現しており、上記のUCP1活性化・熱産生の制御には β_3 アドレナリン受容体が重要である。一方、ヒト褐色脂肪細胞の制御にどの受容体サブタイプが主に機能しているかについては議論があるところであり、 β_3 よりも β_1 や β_2 アドレナリン受容体が主要な役割を果たす可能性も報告されている (Blondin et al., 2020; Riis-Vestergaard et al., 2020)。

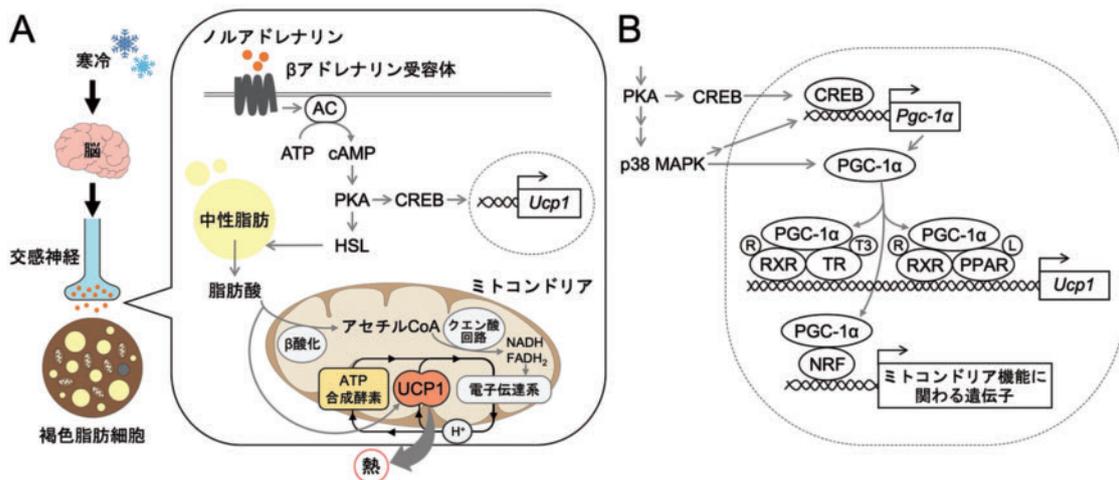


図2：交感神経によるUCP1の活性化と発現調節

A) 寒冷刺激は体性感覚神経を介して脳に伝わり、交感神経を介して褐色脂肪組織を活性化する。交感神経末端から放出されたノルアドレナリンはβアドレナリン受容体を介してアデニル酸シクラーゼ (AC) を活性化、サイクリック AMP (cAMP) の濃度上昇によりプロテインキナーゼ A (PKA)、ホルモン感受性リパーゼ (HSL) が順次活性化して、中性脂肪から脂肪酸が遊離する。遊離脂肪酸は熱産生の基質として利用されると同時に、UCP1 を直接活性化する。B) 活性化されたPKAはcAMP 応答配列結合タンパク質 (CREB) をリン酸化し、ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター (PPAR) γ 共役因子-1α (PGC-1α) の遺伝子発現を誘導する。PGC-1α は、PPARγ/レチノイド X 受容体 (RXR) ヘテロダイマーなどと複合体を形成して UCP1 遺伝子発現を増強し、さらに核呼吸因子 (NRF) のコアクチベーターとしてミトコンドリアの増生を促す。p38MAPK も PGC-1α の発現や活性を亢進させる。R：レチノイン酸、L：PPAR リガンド。

3. 寒冷適応における脂肪組織の変化とその機序

3.1 褐色脂肪細胞の UCP1 量の増加

上述のように、哺乳類は寒冷刺激を受けると交感神経-褐色脂肪組織-UCP1 の経路を活性化して熱産生することにより体温の低下を防ぐが、寒冷刺激が長期間にわたると、褐色脂肪組織の UCP1 量やミトコンドリアが増加して熱産生能が亢進する (図 2B)。UCP1 遺伝子のプロモーター領域には、褐色脂肪細胞特異的にノルアドレナリンで活性化されるエンハンサー領域が存在し、転写因子 cAMP 応答配列結合タンパク質 (CREB)、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPARγ)、甲状腺ホルモン受容体 (TR)、レチノイド X 受容体 (RXR) などの結合領域が含まれる。上述の通りアドレナリン刺激により活性化する PKA は転写因子 CREB をリン酸化し、活性化した CREB は直接 UCP1 遺伝子プロモーターに結合するだけでなく、PPARγ coactivator-1α (PGC-1α) の遺伝子発現を誘導する。PGC-1α は、PPARγ/RXR ヘテロダイマーなどと複合体を形成して UCP1 遺伝子発現を増強し、さらに Nuclear respiratory factor (NRF) のコアクチベーターとしてミトコンドリアの増生を促す。PKA の下流で p38MAPK 経路も活性化し、PGC-1α 遺伝子の発現を誘導するとともに PGC-1α をリン酸化してコアクチベーター活性を亢進させる。以上のように、

ノルアドレナリンの刺激は CREB や p38 MAPK の経路を介して PGC-1α の発現・活性を高め、UCP1 やミトコンドリアを増加することで褐色脂肪組織の熱産生機能の基盤を作る。PGC-1α 欠損マウスでは寒冷刺激による褐色脂肪組織での UCP1 発現誘導がおこらず、寒冷不耐性となる。

3.2 褐色脂肪組織の増生

寒冷環境下では、UCP1 量に加えて褐色脂肪細胞そのものの数も増加して組織が増生する。細胞数の増加は褐色脂肪組織を支配する交感神経を外科的に切除すると抑制され、ノルアドレナリン投与により回復することから、褐色脂肪組織の増生においてもやはり交感神経の活性化が必須であると考えられる (Géloën et al., 1992)。褐色脂肪組織には、UCP1 を発現する成熟褐色脂肪細胞に加えて、前駆脂肪細胞、間質細胞、血管内皮細胞など間質血管細胞群 (Stromal-Vascular fraction) と呼ばれる複数の非脂肪細胞から構成されている。寒冷環境では前駆褐色脂肪細胞が増殖して褐色脂肪細胞へと分化して褐色脂肪細胞数が増加し、熱産生能が増強する。前駆褐色脂肪細胞にはβ3 アドレナリン受容体は発現しておらず、β1 アドレナリン受容体を介したシグナル経路により増殖が制御される。ノルアドレナリンは、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) α や PPARγ といった脂

肪細胞への分化に必須の因子の発現を抑制することで、細胞増殖を進行させる。また、ノルアドレナリンは PKA 経路の下流にある Src や ERK1/2 などのシグナル伝達因子を介して、DNA 合成に欠かせない酵素であるリボヌクレオチド還元酵素の遺伝子発現を増加させることが報告されている (Fredriksson & Nedergaard, 2002)。

このような前駆褐色脂肪細胞の増殖・分化に加えて、成熟褐色脂肪細胞も増殖して組織増成に寄与する。我々は、マウス褐色脂肪組織における細胞増殖マーカーの発現を組織学的に解析し、寒冷刺激により速やかに成熟褐色脂肪細胞が増殖し、その後数日をかけて前駆褐色脂肪細胞を含む間質血管細胞群が増殖することを見出した。間質血管細胞群の増殖は $\beta 1$ アドレナリン受容体により制御されたのに対し、成熟褐色脂肪細胞の増殖は $\beta 3$ アドレナリン受容体を介して制御されていた (Fukano et al., 2016)。さらに、成熟脂肪細胞に特異的な aP2 (Fabp4) プロモーターを用いて細胞周期抑制タンパク質 p27 を過剰発現させたトランスジェニックマウスでは、寒冷刺激に応じた成熟褐色脂肪細胞の増殖が抑制され、褐色脂肪組織の増生が阻害されることを実証した (Okamatsu-Ogura et al., 2017)。一般に、分化した細胞は増殖能を失うが、褐色脂肪細胞は分化後も増殖能を維持する特徴的な性質を有すると考えられる。後に、誘導型の褐色脂肪細胞であるベージュ脂肪細胞 (後述) も同様に分化後の増殖能を有することが報告されている (Park et al., 2021)。

以上のように、寒冷環境において交感神経が持続的に活性化すると、UCP1 タンパク質レベルと褐色脂肪細胞の数が増加して、個体の熱産生能が増大する。さらに、

褐色脂肪組織中で血管内皮細胞増殖因子の発現が増加して血管新生が活発化し、褐色脂肪細胞が産生する熱は血液により効率よく全身に運ばれる。我々は、マウスを室温 10°C の寒冷環境で 3 週間飼育した際の UCP1 量と熱産生能の変化について単離褐色脂肪細胞を用いて調べたが、褐色脂肪細胞あたりの UCP1 量は寒冷馴化により 2.7 倍に増加したのに対し、ノルアドレナリンで活性化した際の熱産生量の増加は 1.3 倍程度にとどまった (Okamatsu-Ogura et al., 2013)。熱産生能の増大には UCP1 以外の構成因子も増加する必要があるため、単純に UCP1 の量を増やすだけでは足りないと考えられる。その観点からも、UCP1 量のみならず褐色脂肪細胞そのものを増加させることは個体の熱産生能の増加と寒冷適応において重要であると考えられる。

3.3 白色脂肪組織の褐色化

寒冷環境においては褐色脂肪組織のみならず白色脂肪組織にも大きな変化が生じる。図 3A に示すように、マウスの白色脂肪組織のほとんどの領域は単房性脂肪滴を含む白色脂肪細胞が占めるが (Day 0)、寒冷環境で飼育すると徐々に多房性脂肪滴を持つ脂肪細胞が生じる。この細胞はベージュ (ブライツ) 脂肪細胞と呼ばれ、褐色脂肪細胞と同様に UCP1 を発現してノルアドレナリンの刺激に応じて熱を産生する。このような白色脂肪組織の変化は褐色化 (Browning) と呼ばれ、哺乳類の寒冷適応変化の一つである。褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞は、形態と機能の両面で多くの類似点があるが発生過程での細胞起源が異なり、褐色脂肪細胞は筋肉と共通の Myf5 陽性細胞から生じるのに対し、ベージュ脂肪細胞

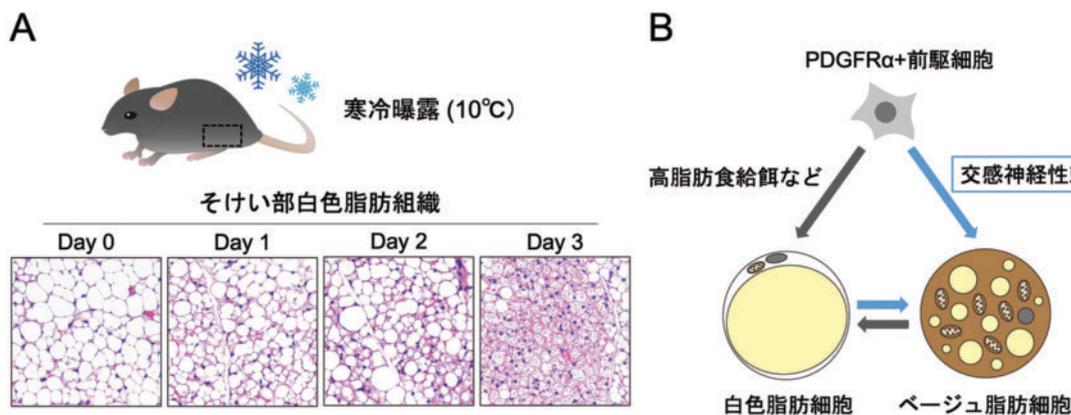


図 3: 交感神経性刺激によるベージュ脂肪細胞の出現

A) C57BL6/J マウスを寒冷曝露し、そけい部白色脂肪組織を HE 染色により解析した。寒冷曝露により多房性脂肪滴を含む細胞が出現した。B) 血小板由来成長因子受容体 (PDGFR) α 陽性前駆細胞は白色 / ベージュ脂肪細胞の共通の前駆細胞であり、寒冷などの交感神経性刺激 (青矢印) によりベージュ脂肪細胞へ分化する (Lee et al., 2012)。

は白色脂肪細胞と共通の Myf5 陰性細胞から生じる。体温調節におけるベージュ脂肪細胞の寄与には不明な点が残されているが、分泌因子を介して全身の糖代謝や脂質代謝を制御するなど、ベージュ脂肪細胞に特徴的な機能も報告されている (Okamatsu-Ogura & Saito, 2021)。寒冷刺激などにより出現したベージュ脂肪細胞では、刺激が解除されるとマイトファジーによりミトコンドリアが分解され、白色脂肪細胞に変化することが報告されている (Altshuler-Keylin et al., 2016)。

ベージュ脂肪細胞が白色脂肪細胞からの転換と前駆細胞からの分化のいずれにより生じるのかについては議論がある。一部のベージュ脂肪細胞は、既存の白色脂肪細胞から直接転換して生じるが、成熟脂肪細胞標識 (AdipoChaser) マウスを用いた研究では、ベージュ脂肪細胞の多くは前駆細胞に由来することが示されている (Wang et al., 2013)。前駆ベージュ脂肪細胞マーカーについても複数の報告があり、複数種の前駆細胞に由来する可能性もある。例えば、マウス白色脂肪組織中に存在する血小板由来成長因子受容体 α (PDGFR α) を発現する PDGFR α 陽性細胞は、寒冷刺激に応じてベージュ脂肪細胞に、高脂肪食摂取では白色脂肪細胞に分化することが報告されている (図 3B) (Lee et al., 2012)。また、血管内皮細胞から分泌される PDGF-CC がベージュ脂肪細胞を誘導し、全身のエネルギー消費を高めることが報告されている (Seki et al., 2016)。PDGFR α 陽性細胞の数は加齢や肥満により低下し、白色脂肪組織の褐色化能を低下させる (Shin et al., 2017; Shin et al., 2019)。一方で、PDGFR α や PDGFR β 欠損マウスでは、 β 3 アドレナリン受容体作動薬によるベージュ脂肪細胞の誘導が促進される (Sun et al., 2020) など不明な点も多く、さらなる研究が必要である。

3.4 UCP1 に依存しない熱産生経路

体サイズが小さい小型動物において、褐色/ベージュ脂肪細胞による非震え熱産生は寒冷環境での体温維持に必須であり、上述の通り UCP1 欠損マウス寒冷不耐性のため室温 4°C では体温が低下して死に至る。しかし、マイルドな寒冷環境 (18°C) で 3 週間順化させると、UCP1 欠損マウスも野生型マウスと同様に 4°C で体温を維持する (Golozoubova et al., 2001) ことから、UCP1 に依存しない熱産生機構が存在することが示唆されてきた。近年、エネルギーを無駄遣いする回路 (futile cycle) による熱産生の分子機序が明らかになってきている。褐色/ベージュ脂肪細胞においては、UCP1 以外にもリン酸化と脱リン酸化を繰り返すクレアチンサイクルや、小胞体

からのカルシウム流出と再取り込みを繰り返すカルシウムサイクリング、中性脂肪の分解と再合成を繰り返す回路などが知られている (Okamatsu-Ogura & Saito, 2021)。

4. 様々な動物種における褐色脂肪組織と寒冷適応

ここまで述べてきた熱産生や寒冷適応に関する細胞分子機構は主にマウス・ラットなどの実験動物から得られた知見であるが、寒冷適応における褐色脂肪組織の役割には動物種ごとの生態・生理による違いがある。体のサイズに比して体表面積が大きい小動物ほど熱産生への寄与が高く、寒冷適応に不可欠である。また、成体の体サイズにかかわらず、哺乳類は出生の際に子宮からの娩出により急激な環境温度の低下を経験する。新生子期には震え熱産生機能が未熟であるため、この時期には褐色脂肪組織による熱産生が不可欠な役割を担っている。

4.1 早成性新生子の褐色脂肪組織

哺乳類は新生子の出生時の発達状態によって早成性と晩成性に分けられる。ウシやヒツジなど草食獣の多くや、一般的な小型哺乳類よりも妊娠期間が長いモルモット (マウス・ラットの 20 日前後に対し、モルモットは 60 日) などは、母体内で成長し発達してから生まれる早成性である。例えば産後すぐに目が開き、身体は体毛で覆われ、すぐに歩行が可能であるなどの特徴がある。このグループでは、褐色脂肪組織は胎子期に発達し、ほぼ完成した状態で出生する (図 4A)。出生に伴う環境温度の低下に対応して褐色脂肪組織が熱を産生して体温維持に寄与するが、出生直後から萎縮して熱産生機能を失う。しかし、出生後に寒冷環境で飼育すると萎縮のスピードは遅くなることから、環境温度の影響が大きいことがわかる。

それでは、寒冷環境に生息する動物種では褐色脂肪組織は消失しないだろうか。ゼニガタアザラシ (*Phoca vitulina*) は 4 月から 5 月下旬の出産期、北海道の沿岸部に生息している。成体のゼニガタアザラシは厚い皮下脂肪により体温を維持するが、新生子はほとんど体脂肪をもたない。我々がゼニガタアザラシの新生子の褐色脂肪組織を調べたところ、生後 1 週間以内の新生ゼニガタアザラシの頸部、肩甲間、腋下、心膜部に UCP1 を発現する褐色脂肪細胞が存在した (Sakurai et al., 2015)。しかし、1 歳では脂肪細胞は新生子の脂肪細胞と比較してはるかに大きな脂質滴を含み、UCP1 の発現量も少なかった。

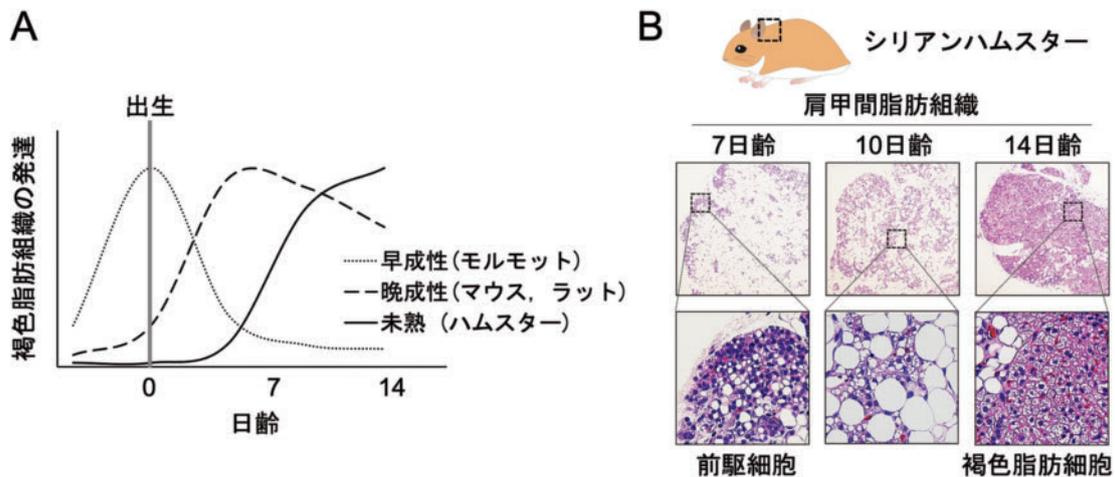


図4：新生子の褐色脂肪組織とハムスター褐色脂肪組織の発達

A) 早成性の新生子の褐色脂肪の発達は出生時に完了しており、その後退縮する。晩成性の新生子では出生後の寒冷刺激により発達する。未熟な新生子では出生後しばらくしてから発達する。B) シリアンハムスターの肩甲間脂肪組織を用いてHE染色を行い、褐色脂肪組織の生後発達を評価した。脂肪組織の間質において前駆細胞が増殖して組織全体を置換し、褐色脂肪細胞へ分化することで褐色脂肪組織が形成された。

た。よって、他の大型哺乳類と同様に、ゼニガタアザラシも褐色脂肪組織が年齢とともに消失することが示唆された。一方、出生時に毛皮が密集しているズキンアザラシ (*Cystophora cristata*) や産毛のあるウェッデルアザラシ (*Leptonychotes weddellii*) では新生子にも褐色脂肪組織が見られないとの報告もあり (Pearson et al., 2014)、新生子期の体温調節方法の違いにより褐色脂肪組織の発達に種間差が生まれるのかもしれない。

4.2 晩成性新生子の褐色脂肪組織

早成性の新生子とは異なり、晩成性の新生子とはとても未発達な状態で産まれる。例えば、目は閉じたままで、身体は体毛に覆われない丸裸の状態である。早成性の新生子が1もしくは数匹(頭)で生まれるのに対し、このグループの動物は多産であり、多くは5匹以上の仔を産む。生後間もなくは、仔は群れることで身を寄せ合って寒さから身を守るが、体温を一定に維持する能力は既に持っている。これらの動物では、胎子期に褐色脂肪組織が形成され始めるが、出生後に急激に発達して数日で機能が最大となる。このグループにはラットやマウスが含まれる。UCP1 mRNA は胎児期には低レベルであり出生後12-20時間で10倍に増加するが、新生子を室温35°Cの温暖な条件で飼育すると認められない (Obregón et al., 1989) ことからラット新生子では出生後の寒冷刺激により褐色脂肪組織が発達すると考えられる。小型齧歯類では機能的な褐色脂肪組織が生涯にわたり豊富に存在するが、その他の動物では速やかに退縮し、例えば犬

や猫では、生後2-3日で褐色脂肪組織機能が最大となり、1週間程度で白色脂肪組織に置き換わり、成体では確認されない。しかし、イヌにおいても $\beta 3$ アドレナリン受容体アゴニストの投与により白色脂肪組織の褐色化が誘導され、熱産生能を持つベージュ脂肪細胞が誘導される (Omachi et al., 2007)。

4.3 ハムスターの褐色脂肪組織

褐色脂肪組織は冬眠哺乳類から発見された組織であり、冬眠からの覚醒時に活発に熱を産生して体温を上昇させる。冬眠哺乳類であるシリアンハムスターにも豊富な褐色脂肪組織が存在するが、特徴的な形成機構を有する。他種動物では肩甲間に大きな褐色脂肪組織が存在するが、新生ハムスターでは白色脂肪組織が存在しており、図4Bに示すように出生後に徐々に褐色脂肪組織へと転換する。我々は、白色脂肪組織中で前駆細胞が増殖し、組織を置換して褐色脂肪細胞へと分化することで白色脂肪組織から褐色脂肪組織へと転換することを明らかにした (Okamatsu-Ogura et al., 2018)。若齢では褐色脂肪組織を持たないため、14日齢頃までのハムスターは室温23°Cでも体温を維持できず、褐色脂肪組織が完成するとともに恒温性を獲得する (Tsubota et al., 2019)。恒温性を獲得するまでは、同腹仔で群がり、母親に覆い被されることで体温を維持していると考えられる。温暖環境で飼育しても白色から褐色への脂肪組織転換のスピードに違いはないので (Nagaya et al., 2019)、外気温の影響ではなく細胞にプログラムされた機序により組織が発達す

ると考えられる。なぜハムスターにのみ特殊な組織形成機構が存在するのかは不明だが、冬眠哺乳類ゆえの寒冷耐性が褐色脂肪組織形成の遅延を許容している可能性はある。ハムスター以外にこのような発達過程をたどる動物種はこれまでのところ報告されていないが、他の冬眠哺乳類の褐色脂肪組織形成機構の解析が待たれる。

白色脂肪組織が褐色脂肪組織に転換するという現象は、3.3で述べた白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞が異なる細胞系譜を持つという事実と矛盾するようにも思われる。しかし、脂肪細胞の種類による細胞系譜の違いについては議論のあるところであり (Sanchez-Gurmaches et al., 2012; Shan et al., 2013), 分類は必ずしも明確ではない。また、褐色脂肪細胞の多房性脂肪滴は肥満や加齢によって単房性になり得る (Sellayah & Sikder, 2014; Shimizu et al., 2014) ことや、上述のように一部のベージュ脂肪細胞は白色脂肪細胞からの転換により発生することが示されている。これらを考え合わせると、ハムスターの新生子の肩甲間に存在する白色脂肪様細胞も、いわゆる白色脂肪細胞と同一ではなく、未熟な褐色脂肪細胞であることや、転換前のベージュ脂肪細胞であるという可能性も考えられる。実際、肩甲間に存在する白色脂肪様細胞は典型的な白色脂肪組織に存在する白色脂肪細胞とは遺伝子発現パターンに違いがあることを見出している (Mae et al., 2021)。これらの詳細を明らかにするにはさらなる研究が必要であろう。

4.4 ヒトの褐色脂肪組織

ヒト褐色脂肪組織は新生児に豊富に存在し、体重の約5%を占める。上記のような晩成性動物と同様に、発達に伴って減少して成人には存在しないと考えられていたが、現在では成人にも機能的な褐色脂肪組織が存在し、実験動物で得られた知見に一致してエネルギー消費量の制御に寄与することが明らかになっている。2.2で述べた通り、交感神経-褐色脂肪組織-UCP1が活性化すると褐色脂肪細胞では熱産生の基質として脂肪酸の取り込みが活発化するが、同時にグルコースの取り込みも増加する (Inokuma et al., 2005; Okamatsu-Ogura et al., 2020)。この代謝特性を利用して、寒冷刺激等で活性化したヒト褐色脂肪組織を検出することができる (Saito et al., 2009)。図5は、放射ラベルしたグルコース誘導体 (^{18}F -FDG)の集積を陽電子画像診断法 (PET)により検出した結果である。夏において、寒冷条件で認められる鎖骨上窩の集積は温暖条件では認められない。同時に撮影しているCT像からは脂肪組織であることが確認できるので、寒冷刺激により活性化した褐色脂肪組織であると言える。同一被験者の同じ撮影を冬季に行うと、鎖骨上窩の集積が増えるとともに傍脊柱にも集積が認められた。ヒト褐色脂肪組織の存在量には個人差が存在するが、実験動物から得られた知見と同様に、ヒトにおいても寒冷環境により褐色脂肪組織が増生すると考えられる。実験的にも、1日のうち2時間を室温16度で過ごす寒冷暴露

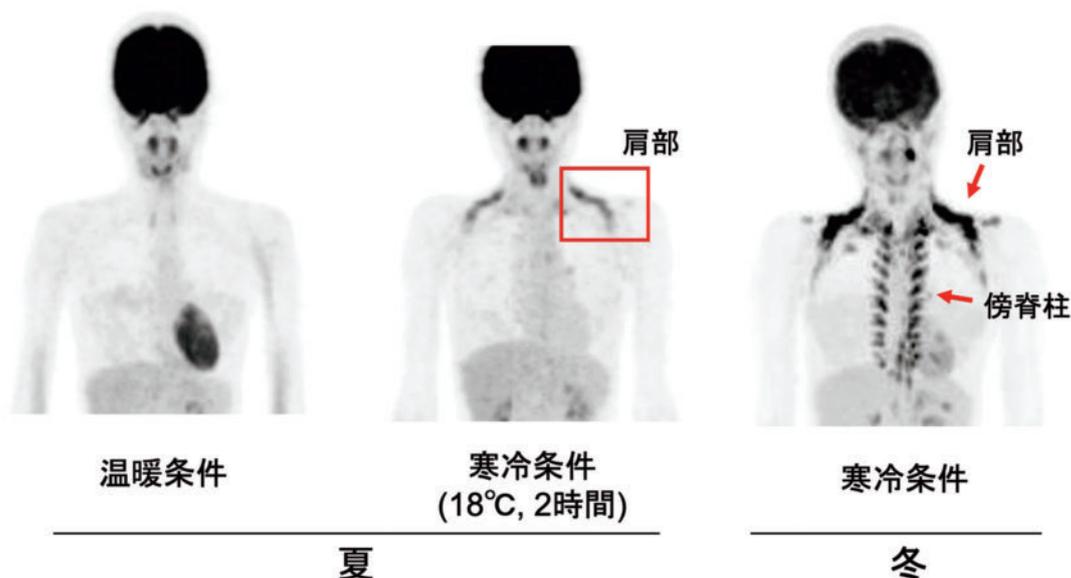


図5：ヒトの褐色脂肪と寒冷適応

18F-FDG-PET/CTによるヒト褐色脂肪の検出：寒冷刺激 (18°C, 2時間)によるフルオロデオキシグルコース (fluorodeoxyglucose: FDG)の集積をPET-CTにより検出した。脳や心臓などの糖代謝活性の高い部位に加え、肩部や腋下、傍脊柱に集積がみられる。この集積は、夏よりも冬に増加した。

を6週間続けるとヒト褐色脂肪組織が増加することも示されている (Yoneshiro et al., 2013)。

興味深いことに、成人の褐色脂肪組織は主にベージュ脂肪細胞で構成されていることが報告された (Shinoda et al., 2015)。新生児の褐色脂肪組織は齧歯類に存在する褐色脂肪細胞 (古典的褐色脂肪細胞) からなるものの、成長とともに消失することが示唆されている。褐色脂肪の量や活性が民族間 (Bakker et al., 2014) や、出生時期により (Sun et al., 2018) 異なることが報告されており、今後の研究の進展が期待される。

5. 最後に

本稿では哺乳類の寒冷適応における褐色脂肪組織の役割を紹介した。様々な動物の褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞について、種間の違いやその理由を明らかにすることは、熱産生機構の根本的な理解につながるだろう。近年、褐色脂肪組織の量や機能が出生前の環境により規定されるとの報告が相次いでいる。例えば、受精時期に父親が寒冷刺激を受けると子供の成長後の褐色脂肪量が増加し (Sun et al., 2018)、母親が肥満していると胎児の褐色脂肪組織の発達が阻害され出生後の熱産生能が低下する (Chen et al., 2021)。同じ環境にいても、寒がりや暑がりの人がいたり、同じ食事量でも太りやすさが異なるなど、褐色脂肪組織に関連する体質の個人差を規定する分子機序についての理解が進むことが期待される。

参考文献

- Altshuler-Keylin, S., Shinoda, K., Hasegawa, Y., Ikeda, K., Hong, H., Kang, Q., . . . Kajimura, S. (2016). Beige Adipocyte Maintenance Is Regulated by Autophagy-Induced Mitochondrial Clearance. *Cell Metab*, *24*(3), 402-419. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.002>
- Bakker, L. E., Boon, M. R., van der Linden, R. A., Arias-Bouda, L. P., van Klinken, J. B., Smit, F., . . . Rensen, P. C. (2014). Brown adipose tissue volume in healthy lean south Asian adults compared with white Caucasians: a prospective, case-controlled observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *2*(3), 210-217. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70156-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70156-6)
- Blondin, D. P., Nielsen, S., Kuipers, E. N., Severinsen, M. C., Jensen, V. H., Miard, S., . . . Carpentier, A. C. (2020). Human Brown Adipocyte Thermogenesis Is Driven by β 2-AR Stimulation. *Cell Metab*, *32*(2), 287-300. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.005>
- Chen, Y. T., Yang, Q. Y., Hu, Y., Liu, X. D., de Avila, J. M., Zhu, M. J., . . . Du, M. (2021). Imprinted lncRNA Dio3os preprograms intergenerational brown fat development and obesity resistance. *Nat Commun*, *12*(1), 6845. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27171-1>
- Enerbäck, S., Jacobsson, A., Simpson, E. M., Guerra, C., Yamashita, H., Harper, M. E., & Kozak, L. P. (1997). Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature*, *387*(6628), 90-94. <https://doi.org/10.1038/387090a0>
- Fredriksson, J. M., & Nedergaard, J. (2002). Norepinephrine specifically stimulates ribonucleotide reductase subunit R2 gene expression in proliferating brown adipocytes: mediation via a cAMP/PKA pathway involving Src and Erk1/2 kinases. *Exp Cell Res*, *274*(2), 207-215. <https://doi.org/10.1006/excr.2002.5470>
- Fukano, K., Okamatsu-Ogura, Y., Tsubota, A., Nio-Kobayashi, J., & Kimura, K. (2016). Cold Exposure Induces Proliferation of Mature Brown Adipocyte in a ss3-Adrenergic Receptor-Mediated Pathway. *PLoS One*, *11*(11), e0166579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166579>
- Golozoubova, V., Hohtola, E., Matthias, A., Jacobsson, A., Cannon, B., & Nedergaard, J. (2001). Only UCP1 can mediate adaptive nonshivering thermogenesis in the cold. *Faseb j*, *15*(11), 2048-2050. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0536fje>
- Géloën, A., Collet, A. J., & Bukowiecki, L. J. (1992). Role of sympathetic innervation in brown adipocyte proliferation. *Am J Physiol*, *263*(6 Pt 2), R1176-1181. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1992.263.6.R1176>
- Inokuma, K., Ogura-Okamatsu, Y., Toda, C., Kimura, K., Yamashita, H., & Saito, M. (2005). Uncoupling protein 1 is necessary for norepinephrine-induced glucose utilization in brown adipose tissue. *Diabetes*, *54*(5), 1385-1391. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.5.1385>
- Jimenez, M., Léger, B., Canola, K., Lehr, L., Arboit, P., Seydoux, J., . . . Preitner, F. (2002). Beta (1) /beta (2) /beta (3) -adrenoceptor knockout mice are obese and cold-sensitive but have normal lipolytic responses to fasting. *FEBS Lett*, *530*(1-3), 37-40. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(02\)03387-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(02)03387-2)
- Lee, Y. H., Petkova, A. P., Mottillo, E. P., & Granneman, J. G. (2012). In vivo identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by β 3-adrenoceptor activation and high-fat feeding. *Cell Metab*, *15*(4), 480-491. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.03.009>
- Mae, J., Nagaya, K., Okamatsu-Ogura, Y., Tsubota, A., Matsuoka, S., Nio-Kobayashi, J., & Kimura, K. (2021). Adipocytes and Stromal Cells Regulate Brown Adipogenesis Through Secretory Factors During the Postnatal White-to-Brown Conversion of Adipose Tissue in Syrian Hamsters. *Front Cell Dev Biol*, *9*, 698692. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.698692>
- Nagaya, K., Okamatsu-Ogura, Y., Nio-Kobayashi, J., Nakagiri, S., Tsubota, A., & Kimura, K. (2019). Effect of ambient temperature on the proliferation of brown adipocyte

- progenitors and endothelial cells during postnatal BAT development in Syrian hamsters. *J Physiol Sci*, 69(1), 23–30. <https://doi.org/10.1007/s12576-018-0606-8>
- Obregón, M. J., Jacobsson, A., Kirchgessner, T., Schotz, M. C., Cannon, B., & Nedergaard, J. (1989). Postnatal recruitment of brown adipose tissue is induced by the cold stress experienced by the pups. An analysis of mRNA levels for thermogenin and lipoprotein lipase. *Biochem J*, 259(2), 341–346. <https://doi.org/10.1042/bj2590341>
- Okamatsu-Ogura, Y., Fukano, K., Tsubota, A., Nio-Kobayashi, J., Nakamura, K., Morimatsu, M., . . . Kimura, K. (2017). Cell-cycle arrest in mature adipocytes impairs BAT development but not WAT browning, and reduces adaptive thermogenesis in mice. *Sci Rep*, 7(1), 6648. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07206-8>
- Okamatsu-Ogura, Y., Fukano, K., Tsubota, A., Uozumi, A., Terao, A., Kimura, K., & Saito, M. (2013). Thermogenic ability of uncoupling protein 1 in beige adipocytes in mice. *PLoS One*, 8(12), e84229. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084229>
- Okamatsu-Ogura, Y., Kuroda, M., Tsutsumi, R., Tsubota, A., Saito, M., Kimura, K., & Sakaue, H. (2020). UCP1-dependent and UCP1-independent metabolic changes induced by acute cold exposure in brown adipose tissue of mice. *Metabolism*, 113, 154396. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154396>
- Okamatsu-Ogura, Y., Nio-Kobayashi, J., Nagaya, K., Tsubota, A., & Kimura, K. (2018). Brown adipocytes postnatally arise through both differentiation from progenitors and conversion from white adipocytes in Syrian hamster. *J Appl Physiol* (1985), 124(1), 99–108. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00622.2017>
- Okamatsu-Ogura, Y. & Saito, M. (2021). Brown Fat as a Regulator of Systemic Metabolism beyond Thermogenesis. *Diabetes Metab J*, 45(6), 840–852. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0291>
- Omachi, A., Ishioka, K., Uozumi, A., Kamikawa, A., Toda, C., Kimura, K., & Saito, M. (2007). Beta3-adrenoceptor agonist AJ-9677 reduces body fat in obese beagles. *Res Vet Sci*, 83(1), 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.10.003>
- Park, J., Shin, S., Liu, L., Jahan, I., Ong, S. G., Xu, P., . . . Jiang, Y. (2021). Progenitor-like characteristics in a subgroup of UCP1 + cells within white adipose tissue. *Dev Cell*, 56(7), 985–999. e984. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.02.018>
- Pearson, L. E., Liwanag, H. E., Hammill, M. O., & Burns, J. M. (2014). To each its own: Thermoregulatory strategy varies among neonatal polar phocids. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 178, 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2014.08.006>
- Riis-Vestergaard, M. J., Richelsen, B., Bruun, J. M., Li, W., Hansen, J. B., & Pedersen, S. B. (2020). Beta-1 and Not Beta-3 Adrenergic Receptors May Be the Primary Regulator of Human Brown Adipocyte Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 105(4). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz298>
- Saito, M., Matsushita, M., Yoneshiro, T., & Okamatsu-Ogura, Y. (2020). Brown Adipose Tissue, Diet-Induced Thermogenesis, and Thermogenic Food Ingredients: From Mice to Men. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 222. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00222>
- Saito, M., Okamatsu-Ogura, Y., Matsushita, M., Watanabe, K., Yoneshiro, T., Nio-Kobayashi, J., . . . Tsujisaki, M. (2009). High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*, 58(7), 1526–1531. <https://doi.org/10.2337/db09-0530>
- Sakurai, Y., Okamatsu-Ogura, Y., Saito, M., Kimura, K., Nakao, R., Ohnuma, A., & Kobayashi, M. (2015). Brown adipose tissue expresses uncoupling protein 1 in newborn harbor seals (*Phoca vitulina*) [<https://doi.org/10.1111/mms.12193>]. *Marine Mammal Science*, 31(2), 818–827. <https://doi.org/10.1111/mms.12193>
- Sanchez-Gurmaches, J., Hung, C. M., Sparks, C. A., Tang, Y., Li, H., & Guertin, D. A. (2012). PTEN loss in the Myf5 lineage redistributes body fat and reveals subsets of white adipocytes that arise from Myf5 precursors. *Cell Metab*, 16(3), 348–362. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.08.003>
- Seki, T., Hosaka, K., Lim, S., Fischer, C., Honek, J., Yang, Y., . . . Cao, Y. (2016). Endothelial PDGF-CC regulates angiogenesis-dependent thermogenesis in beige fat. *Nat Commun*, 7, 12152. <https://doi.org/10.1038/ncomms12152>
- Sellayah, D., & Sikder, D. (2014). Orexin restores aging-related brown adipose tissue dysfunction in male mice. *Endocrinology*, 155(2), 485–501. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1629>
- Shan, T., Liang, X., Bi, P., Zhang, P., Liu, W., & Kuang, S. (2013). Distinct populations of adipogenic and myogenic Myf5-lineage progenitors in white adipose tissues. *J Lipid Res*, 54(8), 2214–2224. <https://doi.org/10.1194/jlr.M038711>
- Shimizu, I., Aprahamian, T., Kikuchi, R., Shimizu, A., Papanicolaou, K. N., MacLauchlan, S., . . . Walsh, K. (2014). Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J Clin Invest*, 124(5), 2099–2112. <https://doi.org/10.1172/jci71643>
- Shin, W., Okamatsu-Ogura, Y., Machida, K., Tsubota, A., Nio-Kobayashi, J., & Kimura, K. (2017). Impaired adrenergic agonist-dependent beige adipocyte induction in aged mice. *Obesity (Silver Spring)*, 25(2), 417–423. <https://doi.org/10.1002/oby.21727>
- Shin, W., Okamatsu-Ogura, Y., Matsuoka, S., Tsubota, A., & Kimura, K. (2019). Impaired adrenergic agonist-dependent beige adipocyte induction in obese mice. *J Vet Med Sci*, 81(6), 799–807. <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0070>
- Shinoda, K., Luijten, I. H., Hasegawa, Y., Hong, H., Sonne, S. B., Kim, M., . . . Kajimura, S. (2015). Genetic and functional characterization of clonally derived adult human brown

- adipocytes. *Nat Med*, *21*(4), 389–394. <https://doi.org/10.1038/nm.3819>
- Sun, C., Sakashita, H., Kim, J., Tang, Z., Upchurch, G. M., Yao, L., . . . Olson, L. E. (2020). Mosaic Mutant Analysis Identifies PDGFR α /PDGFR β as Negative Regulators of Adipogenesis. *Cell Stem Cell*, *26*(5), 707–721.e705. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.03.004>
- Sun, W., Dong, H., Becker, A. S., Dapito, D. H., Modica, S., Grandl, G., . . . Wolfrum, C. (2018). Cold-induced epigenetic programming of the sperm enhances brown adipose tissue activity in the offspring. *Nat Med*, *24*(9), 1372–1383. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0102-y>
- Thomas, S. A., & Palmiter, R. D. (1997). Thermoregulatory and metabolic phenotypes of mice lacking noradrenaline and adrenaline. *Nature*, *387*(6628), 94–97. <https://doi.org/10.1038/387094a0>
- Tsubota, A., Okamatsu-Ogura, Y., Bariuan, J. V., Mae, J., Matsuoka, S., Nio-Kobayashi, J., & Kimura, K. (2019). Role of brown adipose tissue in body temperature control during the early postnatal period in Syrian hamsters and mice. *J Vet Med Sci*, *81*(10), 1461–1467. <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0371>
- Wang, Q. A., Tao, C., Gupta, R. K., & Scherer, P. E. (2013). Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med*, *19*(10), 1338–1344. <https://doi.org/10.1038/nm.3324>
- Yoneshiro, T., Aita, S., Matsushita, M., Kayahara, T., Kameya, T., Kawai, Y., . . . Saito, M. (2013). Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest*, *123*(8), 3404–3408. <https://doi.org/10.1172/jci67803>