



国立循環器病研究センター
National Cerebral and Cardiovascular Center

自然科学研究機構 生理学研究所
京都大学 大学院農学研究科
国立研究開発法人 国立循環器病研究センター

褐色脂肪細胞においてエネルギー消費を促す新たなメカニズムを発見
-からだの熱産生に褐色脂肪細胞の TRPV2 チャンネルが関与-

今回、自然科学研究機構生理学研究所の富永真琴教授、内田邦敏助教および Sun Wuping 研究員と、京都大学大学院農学研究科 河田照雄先生、国立循環器病研究センター 岩田裕子先生の研究グループは、脂肪を分解して熱を発生させる細胞である「褐色脂肪細胞」に存在する TRPV2 チャンネルが、脂肪燃焼を促すことを明らかにしました。本研究結果は、ヨーロッパ分子生物学会誌 **EMBO Report** 誌（2016年3月1日号）に掲載されます。

褐色脂肪細胞においてエネルギー消費を促す新たなメカニズムを発見
-からだの熱産生に褐色脂肪細胞の TRPV2 チャンネルが関与-

「褐色脂肪細胞」は脂肪を分解して熱を発生させる細胞です。しかし、脂肪細胞が熱を産生する詳細なメカニズムは不明な点が多いのが現状です。今回、自然科学研究機構 生理学研究所の富永真琴教授、内田邦敏助教、Sun Wuping 研究員と、京都大学大学院農学研究科 河田照雄先生、国立循環器病研究センター 岩田裕子先生の研究グループは、褐色脂肪細胞において TRPV2 チャンネルが効率的に脂肪燃焼を促すことを明らかにしました。本研究結果は、EMBO Reports 誌（2016年3月1日号）に掲載されます。

脂肪細胞には、いわゆる皮下脂肪や内臓脂肪などの白色脂肪細胞^{用語1}と、褐色脂肪細胞^{用語2}の2種類が存在します。この2つの脂肪細胞は、同じ脂肪であるにも関わらず、まるで対照的な特徴を持っています。

白色脂肪細胞は細胞内に栄養を脂肪として貯蓄しますが、褐色脂肪細胞は脂肪を分解し、熱を産生することで体温の調節をします。特に寒い環境下では、交感神経^{用語3}の活動が高まるにつれて褐色脂肪細胞が活性化し、体温が下がりにくいよう熱を産生します。これまで褐色脂肪細胞は乳児期にのみ存在し、成長するにつれ消退すると考えられていましたが、近年成人であっても肩甲骨周囲や脊椎周囲に局限して存在していることが明らかになりました。そしてこの褐色脂肪細胞の機能低下や数の減少が、生活習慣病やメタボリックシンドローム^{用語4}の原因になることが分かってきました。

今回我々の研究グループは、褐色脂肪細胞の TRPV2 チャンネル^{用語5}に注目し、この TRPV2 チャンネルが褐色脂肪細胞に特に多く発現していること、そして寒い環境下ではチャンネルの発現量が多くなることを発見しました。また、TRPV2 チャンネルは、冷たい刺激にさらされた際、熱産生を担うために増加する分子である UCP1^{用語6}の発現量に関わっていることがわかりました。

さらに、TRPV2 チャンネルを持たないマウス (TRPV2KO マウス) を調べた結果、褐色脂肪細胞の熱産生機能が弱まり、冷たい刺激にさらされた時に体温を維持できなくなっていました。加えて、熱産生機能が弱い TRPV2KO マウスは、エネルギー消費が少なく肥満になりやすいこともわかりました (図1)。

快適な温度環境下では一般的に交感神経の活動は低く、褐色脂肪細胞の熱産

生は弱まります。この時の TRPV2 の活性は弱い、と考えられます。一方、寒い環境下では交感神経の活動は活発化し、これに伴い褐色脂肪細胞が活性化されて強い熱産生が起こります。つまり、TRPV2 は交感神経の活動によって間接的に活性化され、細胞内カルシウム濃度を上昇させることで熱産生を促しているのです (図 2)。

富永真琴教授は、「今回の研究で、これまで謎であった褐色脂肪細胞の持つ熱産生機能の生理学的メカニズムを解明することができました。褐色脂肪細胞の活性化はエネルギー消費を促すことから、メタボリックシンドロームの治療や、肥満改善のターゲットとして今後ますます注目されると考えられます。そして褐色脂肪細胞の TRPV2 チャンネルの活性をコントロールすることで、メタボリックシンドロームを始めとしたさまざまな生活習慣病の予防と治療につながると期待されます。」と話しています。

本研究は文部科学省科学研究費補助金、並びに武田科学振興財団の補助を受けて行われました。

用語の説明

1. 白色脂肪細胞：皮下脂肪や内臓脂肪など、いわゆる一般的によく知られた脂肪。エネルギーを蓄積する働きを持ちます。
2. 褐色脂肪細胞：エネルギーを利用して「熱」を作り出す細胞です。熱を作るミトコンドリアという細胞内器官が多く存在するために、細胞が褐色に見えます。
3. 交感神経：自律神経の一つで、激しい活動をしているときに活性化します。
4. メタボリックシンドローム：内臓型肥満に高血圧・高血糖・脂質代謝異常が組み合わさり、心臓病や脳卒中などの動脈硬化性疾患をまねきやすい病態です。動脈硬化によって起こる心臓病や脳卒中の危険が高まることがわかっています。
5. TRPV2 チャンネル：チャンネルは細胞膜に存在するタンパク質の一種です。機械刺激や特定の脂質による刺激によって活性化し、細胞内へカルシウムを投下します。褐色脂肪細胞以外にも、神経や免疫細胞にも多く存在します。
6. UCP1：褐色細胞のミトコンドリアに存在するタンパク質の一種で、脂肪を燃焼させて熱を産生するはたらきを持っています。

今回の発見

1. TRPV2 チャンネルは褐色脂肪細胞に多く発現しており、その発現量は冷たい刺激（4℃）にさらされると起こる交感神経の活動上昇に伴い増加することがわかりました。
2. TRPV2 チャンネルを持たないマウスは、寒い環境下で褐色脂肪細胞の熱産生機能が弱く、体温を維持できませんでした。
3. TRPV2 チャンネルを持たないマウスは、TRPV2 チャンネルを持ったマウスと比べてエネルギー消費量が少ないために肥満になりやすいことがわかりました。



高脂肪食を食べさせた TRPV2 チャンネルを持たないマウス

8週間高脂肪食を食べさせると普通のマウスでも肥満になります。しかし TRPV2 を持たないマウスは、普通のマウスよりもさらに肥満になりました。



褐色脂肪細胞による熱産生と TRPV2 チャンネルの関与

外気温度は皮膚並びに感覚神経によって感知され、その情報は神経を介して脳へ伝えられます。その情報は脳で処理され、交感神経を介して褐色脂肪の活性を調節しています。寒い刺激にさらされると、それを主に感覚神経が感じて脳へ情報を伝えます。脳は体温を維持するために交感神経活動を上昇させ、褐色脂肪細胞を活性化します。交感神経から分泌されるノルアドレナリンが褐色脂肪細胞にある受容体を活性化し、熱産生を担う分子（UCP1 など）の発現量を増加させます。また、脂肪細胞に蓄積された脂肪（トリグリセリド）を分解して遊離脂肪酸を産生し、UCP1 を活性化することで熱を産生します。TRPV2 チャンネルは熱産生を担う分子の発現量増加に関与しており、また冷たい刺激にさらされると TRPV2 チャンネルそのものの発現量も増大します。

この研究の社会的意義

褐色脂肪細胞の活性化はエネルギー消費を促進することから、メタボリックシンドローム治療並びに肥満改善のターゲットとして注目されています。TRPV2 チャンネルを活性化することが、生活習慣病、メタボリックシンドロームの予防並びに治療につながることを期待されます。

論文情報

Lack of TRPV2 impairs thermogenesis in mouse brown adipose tissue.

Wuping Sun, Kunitoshi Uchida, Yoshiro Suzuki, Yiming Zhou, Minji Kim, Yasunori Takayama, Nobuyuki Takahashi, Tsuyoshi Goto, Shigeo Wakabayashi, Teruo Kawada, Yuko Iwata and Makoto Tominaga. EMBO Reports. in Press

8週間高脂肪食を 食べさせたマウス

普通のマウス



TRPV2をなくした
マウス

体重 47.4 g 57.4 g

図 1

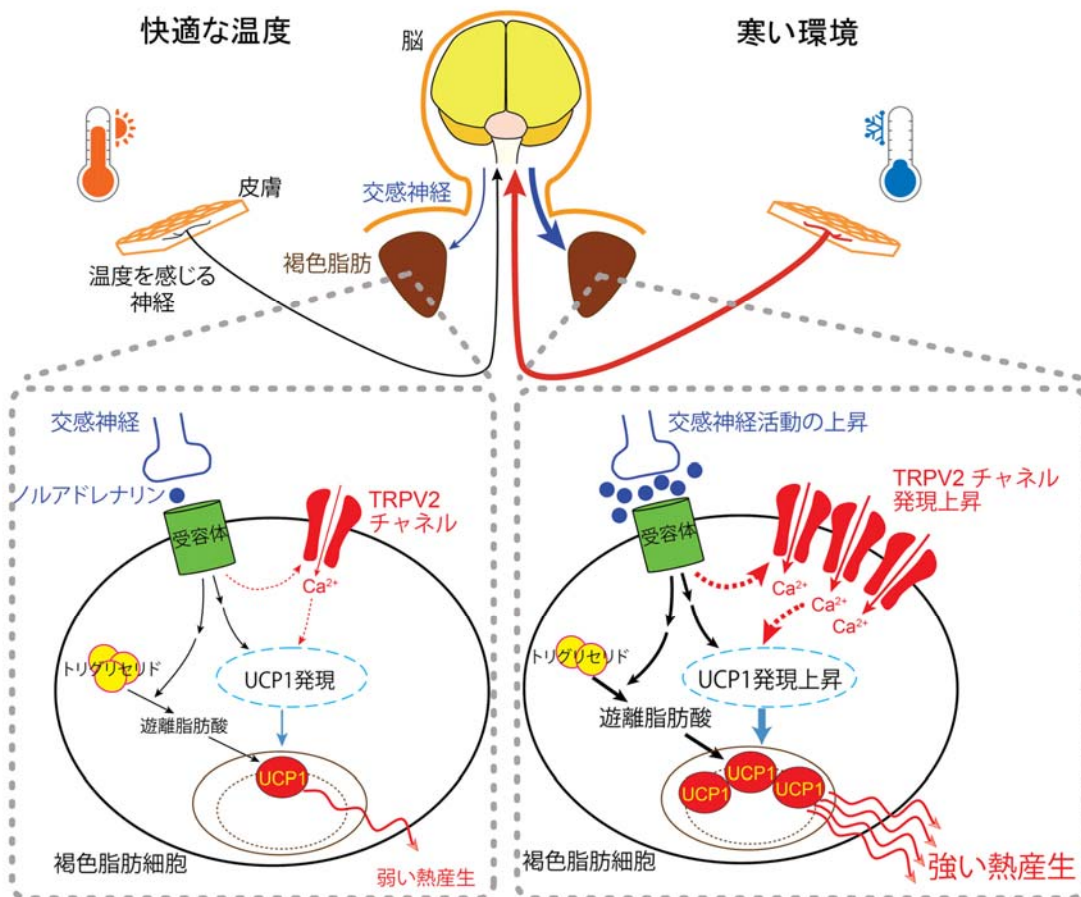


図 2