褐色脂肪細胞の燃焼を促す新たなメカニズムを解明

―体の熱産生にマイクロ RNA-33 が関与―

概要

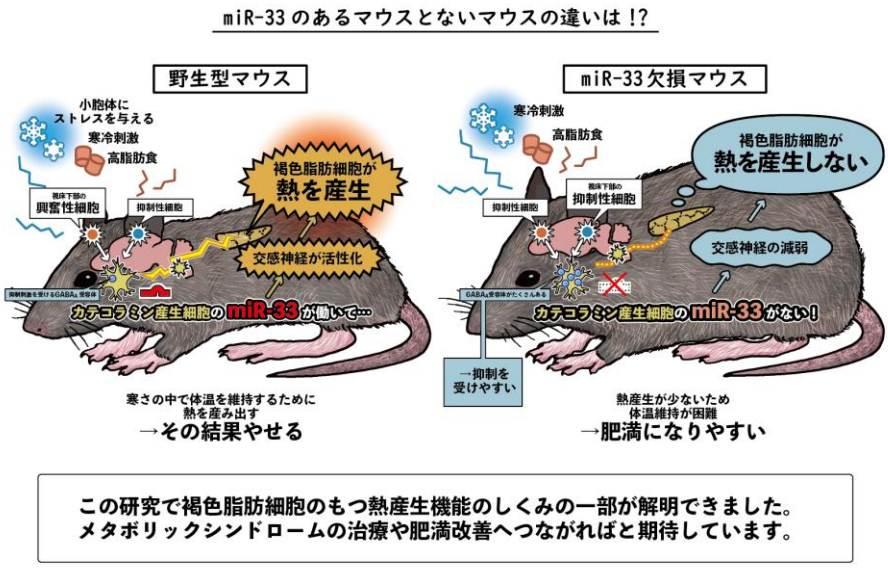
京都大学大学院医学研究科 堀江貴裕 助教、尾野　亘 同准教授らの研究グループは、脳内のマイクロ RNA-33 が適応熱産生に重要であることを世界で初めて見出しました。

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維持をします。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、視床下部のマイクロ RNA(miRNA, miR)-33 に注目し、これが寒冷刺激の際に交感神経活性化を介して、体温維持に働くことを示しました。miR-33 を持たないマウス（miR-33KO 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。また、このマウスは、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。寒冷刺激により視床下部の miR-33 の量が増加するので、miR-33 は交感神経活性の程度を変化させるスイッチとして働いて熱産生を介して、全身の代謝を調節していると考えられました。

今回の研究で、褐色脂肪細胞による熱産生機能の生理学的メカニズムの一端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。

本成果は、2021 年 2 月 16 日に米国の国際学術誌「Nature Communications」にオンライン掲載されました。



この研究で褐色脂肪細胞のもつ熱産生機能のしくみの一部が解明できました。
メタボリックシンドロームの治療や肥満改善へつながればと期待しています。

論文タイトル：MicroRNA-33 maintains adaptive thermogenesis via enhanced sympathetic nerve activity
著者：Takahiro Horie, Koh Ono, et al.　掲載誌：Nature Communicatoins
イラストレーション：Science Manga Studio (Hayanon, 2021)

――――

この図は理系漫画制作室 -Science Manga Studio が著作権を有しています。報道機関、授業内では、作者の許諾なくご利用いただけます。画像を企業、個人が運営するブログや SNS へ投稿することは認めていません。

公式発表、報道機関からの配信のリツイートやシェアをご利用ください。

――――

１．背景

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と、主に首、肩、鎖骨や肩甲骨、腎臓周辺に存在する褐色脂肪細胞の 2 種類があります。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おり、細胞内に栄養を脂肪として貯蓄する白色脂肪細胞と違い、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、体温が下がりすぎないよう熱を産生（適応熱産生）します。

これまでに、コレステロール合成および取り込みに重要な Sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP-2)遺伝子のイントロン 16 にあるマイクロ RNA-33（miR-33）の機能を、世界に先駆けて詳細に検討してきました。その結果、miR-33 の存在により、低 HDL-C、動脈硬化症、動脈瘤、(心臓)線維化が生じることを明らかとしてきました。一方、この miR-33 の欠損マウスは肥満が生じることが分かっていたのですが、その原因ははっきりとしていませんでした。

２．研究手法・成果

本研究では miR-33 欠損マウスが低温で体温が維持できないことを見出し、その原因が褐色細胞からの熱産生が起きにくいことであることを明らかとしました。また、カテコラミン産生細胞（交感神経）特異的に miR-33 が欠損したマウスを作成し、このマウスが全身の miR-33 欠損マウスと同様の表現型を示すことがわかりました。従って、カテコラミン産生細胞が miR-33 欠損マウスの褐色脂肪細胞機能の低下の原因であると考えられました。miR-33 が欠損していると標的遺伝子である $GABA_A$ 受容体のサブタイプ（Gabrb2 と Gabra4）の発現増加により抑制性の GABA 神経シグナルが増強し、交感神経活性を抑制することがそのメカニズムであることを、カテコラミン産生細胞（交感神経）特異的な Gabrb2 と Gabra4 のノックダウン実験で証明しました。寒冷刺激により視床下部の miR-33 が増加することから、miR-33 は視床下部において交感神経活性の程度を増強させるスイッチとして働いて熱産生を増加（適応熱産生）させていると考えられます。同様の機序は高脂肪食負荷でも起こり、熱産生を介して全身の代謝を調節していると考えられました。

今回の研究で、褐色脂肪細胞の持つ熱産生機能の生理学的メカニズムのひとつ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。

３．波及効果、今後の予定

中枢神経系での miR-33 の量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。

４．研究プロジェクトについて

本研究は、下記機関より資金的支援を受けて実施されました。

・日本学術振興会（JSPS)基盤研究（B, C）・新学術領域研究
・国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「肝炎等克服実用化研究事業」
・持田記念医学薬学振興財団研究助成金
・鈴木謙三記念医科学応用研究財団 調査研究助成
・Bristol Myers Squibb 研究助成金
・藤原記念財団
・車両財団

なお、本研究は京都大学大学院医学研究科 循環器内科（木村剛教授)、京都大学大学院医

学研究科 生体情報学（渡邉大教授）、京都大学 iPS 細胞研究所増殖分化機構研究部門幹細胞医学分野（井上治久教授）、京都大学大学院農学研究科栄養化学分野（佐々木努教授）、名古屋大学大学院医学研究科統合生理学分野（中村和弘教授）との共同で行われました。

＜研究者のコメント＞

わずか 20 塩基程度の非常に小さな RNA が、交感神経活性を変えるスイッチとして働き、熱産生を介して全身の代謝を変化させていることが明らかになりました。この精緻な仕組みは、寒冷環境での体温維持という基本的な生命現象に加えて、高脂肪食における肥満形成などの病態にも寄与していると考えられます。今後も生命の巧妙な現象を明らかにすることにより、新たな病態解明につながるような研究を行っていきたいと思います。

＜論文タイトルと著者＞

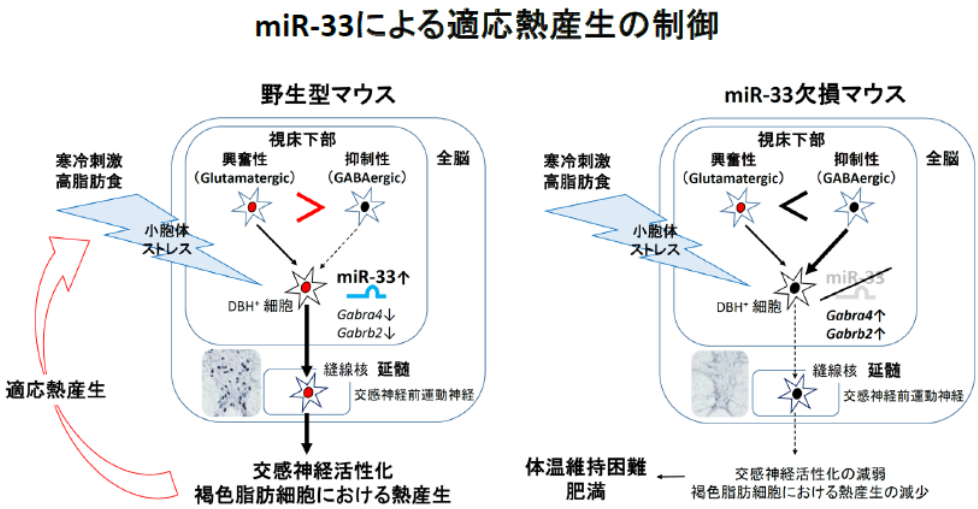
タイトル：MicroRNA-33 maintains adaptive thermogenesis via enhanced sympathetic nerve activity（マイクロ RNA-33 は交感神経活性を亢進することにより適応熱産生の維持に働く）

著　　者：Horie T, Nakao T, Miyasaka Y, Nishino T, Matsumura S, Nakazeki F, Ide Y, Kimura M, Tsuji S, Ruiz Rodriguez R, WatanabeT, Yamasaki T, Xu S, Otani C, Miyagawa S, Matsushita K, Sowa N, Omori A, Tanaka J, Nishimura C, Nishiga M, Kuwabara Y, Baba O, Watanabe S, Nishi H, NakashimaY, Picciotto MR, Inoue H, Watanabe D, Nakamura K, Sasaki T, Kimura T, Ono K.

掲 載 誌：　Nature Communications

DOI：10.1038/s41467-021-21107-5.

＜参考図表＞



<用語解説>

sterol regulatory element-binding protein (SREBP；ステロール調節配列結合蛋白)-2：コレステロールの合成制御に関わる転写因子。

マイクロ RNA（miRNA、miR）：22 塩基程度の小さなタンパクをコードしない RNA であり、標的遺伝子のメッセンジャーRNA の翻訳に抑制的に作用する。