

褐色脂肪細胞が心疾患を抑制するメカニズムの理解と精密医療への展望

平池勇雄

東京大学保健・健康推進本部 東京大学卓越研究員プログラム

【研究の背景】

ミトコンドリアにおける Ucp1 の作用を介して熱を産生することから「エネルギー消費の促進」を介した肥満や糖尿病の治療標的として期待される褐色脂肪細胞は最近、抗肥満作用と独立した心疾患の抑制作用を有すると報告されている。我々はこれまでに、褐色脂肪細胞の分化を制御する鍵因子 nuclear factor I-A (NFIA) を同定しその作用メカニズムを解析してきた^{5,7,8)}。加えて、Taiwan Biobank の解析からもっとも代表的な肥満感受性 SNP のひとつであり褐色脂肪細胞の機能を介して作用する FTO 遺伝子近傍の rs1421085 と定期的な運動習慣の間に追跡期間中の体重増加に対する遺伝子環境相互作用を同定した⁶⁾。

【目 的】

褐色脂肪細胞の分子生物学的な機能解析と大規模バイオバンクの統計解析により、心疾患に対する精密医療の治療標的としての褐色脂肪細胞の位置付けを確立する。

【方 法】

我々が作出した脂肪細胞特異的 NFIA トランスジェニックマウス(NFIA-Tg)の代謝表現型を解析し、代謝表現型およびそのメカニズムを解析する。また UK Biobank と Taiwan Biobank のデータを用いて、褐色脂肪細胞の活性と体重の変動、糖尿病や心疾患の発症、死亡との相関関係、因果関係について検討する。

【結 果】

NFIA-Tg は高脂肪食負荷条件において野生型と比較して全身のエネルギー消費が亢進しており、肥満が抑制され耐糖能も保たれていた。NFIA-Tg の白色脂肪細胞では予想通り褐色脂肪細胞特異的遺伝子群およびミトコンドリアにおける酸化的リン酸化に関与する遺伝子群が正に制御されていた一方、炎症を促進する遺伝子群は予想外に負に制御されていた。NFIA は脂肪細胞から分泌され全身の炎症を促進し肥満や糖尿病を増悪させる因子として良く知られる MCP-1 の発現を抑制し、結果として脂肪組織の慢性炎症を改善させた。すなわち NFIA はミトコンドリアの活性化ならびにエネルギー消費の亢進作用と抗炎症作用の双方を介して肥満や糖尿病に保護的に作用することを見出した¹⁾。また我々は大血管周囲脂肪細胞の褐色化がマウス wire injury モデルにおける血管障害後の炎症反応と血管の病理的リモデリングを負に制御し保護的に作用すること、この保護的作用は液性因子 Nrg4 に依存すること、NFIA は Nrg4 の発現を正に制御することを同定した⁴⁾。また我々の研究グループの基盤技術である脂肪細胞のクロマチン免疫沈降およびマウス白色脂肪組織からの stromal vascular fraction (SVF) の単離と脂肪細胞への分化誘導について最適化した method 論文を発表した^{2,3)}。更に UK biobank 約 50 万人のデータセットにおいて、肥満の polygenic risk score が実際の BMI をよく説明し、全死亡や心血管死とも正に相関することを見出した。

【考 察】

NFIA が炎症を抑制するメカニズムの解析を進めるとともに大規模バイオバンクのデータを活用して褐色脂肪細胞が心疾患の発症に与える影響を検討することで、心疾患の治療標的としての褐色脂肪細胞の位置づけが確立すると期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

肥満や 2 型糖尿病などの生活習慣病は全世界に蔓延しているが、肥満に対する介入は現在でも食事や運動に関する生活指導が主体である。また現存する肥満の薬物治療、外科治療は近年注目される GLP-1 受容体作動薬も含めてすべて「エネルギー摂取の抑制」を意図しているが、エネルギー収支を平衡させるためには「エネルギー消費の促進」というアプローチも考えられる。褐色脂肪細胞は「エネルギー消費の促進」に基づく肥満や 2 型糖尿病の治療標的として期待されているが、最近になってヒト褐色脂肪細胞の活性低下は BMI に依らない心血管疾患の独立したリスク因子でもあることが報告されている (Becher T., et al. *Nature Medicine* 2020)。本研究は生活習慣病や心血管疾患の治療における unmet needs を満たすための高度な社会的意義を有している。

【参考・引用文献】

1. Hiraike Y., et al. *PNAS* 2023; 120(31): e2308750120. (責任著者)
2. Hiraike Y. *STAR Protocols* 2023; 4(1): 102093. (責任著者)
3. Saito K., Hiraike Y., et al. *Journal of Visualized Experiments* 2023; (195): e65265. (責任著者)
4. Adachi Y., et al. *Nature Communications* 2022; 13(1): 5117.
5. Hiraike Y., et al. *iScience* 2022; 25(8): 104729. (責任著者)
6. Hiraike Y., et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2021; 106(9): e3673–e3681. (責任著者)
7. Hiraike Y., et al. *PLoS Genetics* 2020; 16(9): e1009044.
8. Hiraike Y., et al. *Nature Cell Biology* 2017; 19 (9): 1081–1092.