

ミトコンドリアを介した褐色脂肪細胞の自己活性化・脂肪燃焼メカニズムを発見
～ 新しいアプローチによる肥満治療薬開発への期待 ～

ポイント

- ① 肥満は生活習慣病、動脈硬化性疾患および癌の発症にも関連しており、根治を目指すべき疾患と考えられますが、安全性・有効性が保証された根本的治療法は依然確立していません。
- ② 本研究では活性化したミトコンドリア機能を有する褐色脂肪細胞が細胞外小胞（エクソソーム）の分泌を促進し、自身および周囲の細胞がそれらを取り込んで持続的に自己活性化するというメカニズムを世界で初めて明らかにしました。
- ③ 今後、細胞外小胞（エクソソームなど）そのものや、その小胞分泌機構をターゲットとする根本的な肥満治療薬の開発につながることを期待されます。

概要

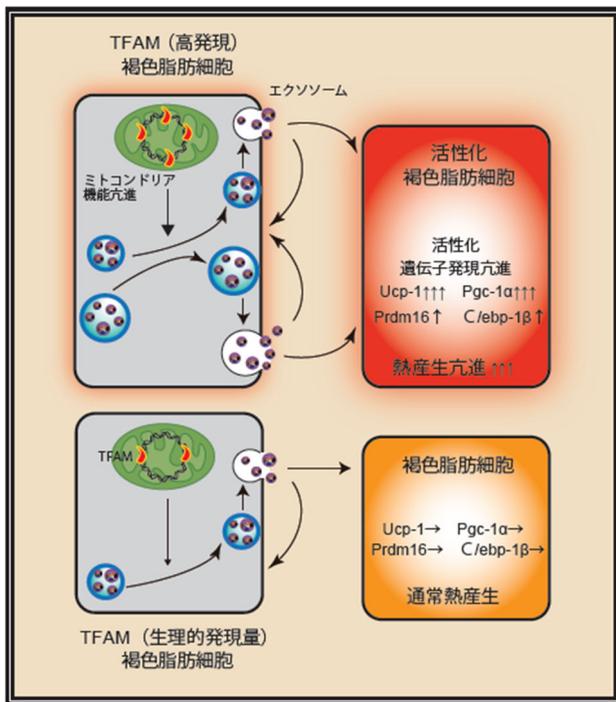
糖尿病・心筋梗塞・脳梗塞等の原因である肥満は、現在減量以外に根本的な治療法がありません。社会背景からもリモートワークが普及している現代では、変化するライフスタイルによって日常生活の活動量は減少し、肥満症が増加していくことが強く懸念されています。そのため根本的な肥満解消を目指す新しい治療法の開発が望まれるところです。

本研究では、脂肪を燃焼して熱を産生する褐色脂肪細胞を活性化させるメカニズムの研究に取り組み、活性化を促進する因子を褐色脂肪細胞自身で分泌し利用することで、持続的に脂肪燃焼を可能とする新たな仕組みを解明しました。

九州大学大学院医学研究院臨床検査医学の藤井雅一 非常勤講師、病院検査部の瀬戸山大樹 助教、康東天 名誉教授らの研究チームは、ミトコンドリアに存在する(※1) TFAM (ミトコンドリア転写因子 A) というタンパク質を過剰発現させたマウスには強力な抗肥満効果が存在することを示し、更にそのメカニズムについて解明していきました。今回、TFAM 高発現ホモマウス(TgTg)由来の褐色脂肪細胞は、野生型(WT)マウス由来の細胞と比較してミトコンドリア機能が活性化しており、より多くの(※2)エクソソームを分泌することを明らかにしました。また、WT 由来の褐色脂肪細胞に TgTg 細胞由来の培養液から抽出したエクソソームを加えて培養すると、エクソソーム濃度に応じて褐色脂肪細胞が活性化（自己分化）することも明らかになりました。更に驚くべきことに、TgTg マウスの褐色脂肪細胞を WT マウスに移植すると、高脂肪食摂取に対する著明な体重増加抑制が認められ、強力な抗肥満効果を示すことがわかりました。

今回の検討により、生体内に生理的に存在するエクソソームによる褐色脂肪細胞活性化メカニズムが解明されたことで、肥満治療に求められる安全性・有効性という重要な条件を満たす新たな治療戦略が示されることとなりました。今後、エクソソームを始めとする細胞外小胞の分泌促進に寄与するミトコンドリア活性化剤や安定的なエクソソーム回収法の確立等により、根治的肥満治療法の開発へ大きく貢献するものと考えられます。

本研究成果は、2022年8月10日に、国際学術誌「iScience」に掲載されました。



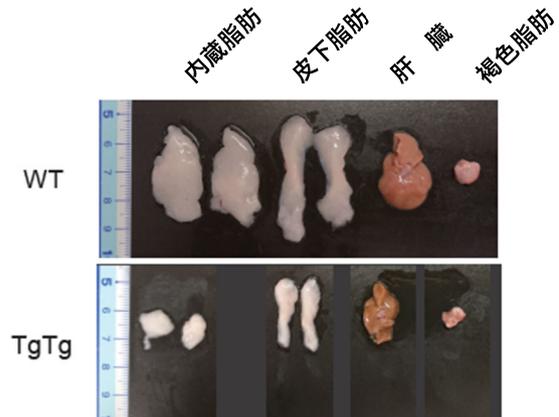
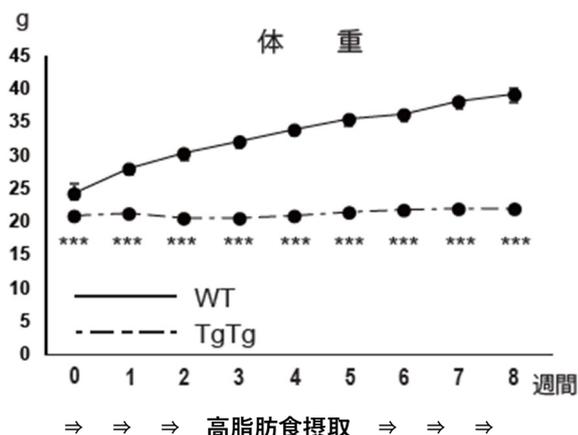
概要図

ミトコンドリア内のTFAMが高発現している褐色脂肪細胞ではミトコンドリアの機能が亢進し、その結果エクソソームの分泌が促進されます。分泌した細胞自身やその周囲の細胞にてエクソソームが取り込まれ、褐色脂肪細胞の活性化遺伝子・蛋白発現が上昇します。このような自己を活性化するメカニズムによって持続的に熱産生が上昇し強力な抗肥満効果を示していると考えられます。

【研究の背景と経緯】

肥満は単なる“危険因子”ではなく健康・生命を脅かす肥満症と認識すべきであり、その根治的治療法を開発していくことが喫緊の課題と考えられます。しかし、我が国では人口の約25%が肥満・約0.05%が病的肥満患者と言われその罹患率は増加の一途を辿っています。褐色脂肪組織は新生児の体温を維持するために機能し成人には存在しないと考えられていましたが、2009年にPET-CTを用いることで、成人における存在が明らかにされました。それ以降褐色脂肪細胞の活性化に焦点を当てた研究が多く試みられています。唐辛子の成分でもあるカプサイシン、過活動膀胱の治療薬など既存の物質での活性化実績はあるもののそれらの副作用が問題となり、現時点で肥満治療薬として実用化にはいたっていません。したがって安全性および有効性が担保される肥満治療薬の開発が求められています。当研究室では強力な抗肥満効果を示しているTgTgマウスに着目し(図1)、本マウスで著明に活性化している褐色脂肪細胞の活性化メカニズムの詳細を検討し、根治的肥満治療薬開発への応用を目指して研究を進めてきました。

図1 高脂肪食摂取下においてTFAM高発現(TgTg)マウスは野生型(WT)マウスと比較して非常に強い肥満抵抗性を示す。<左図>体重推移、<右図>脂肪組織肉眼像



【研究の内容と成果】

強力な抗肥満効果を有する TgTg マウスの褐色脂肪細胞では WT マウスと比較してミトコンドリア機能が亢進しており、それに伴い褐色脂肪細胞活性化に必要な蛋白発現が上昇していることが分かりました (図 2)。次に TgTg マウス由来の褐色脂肪細胞自体が抗肥満効果に影響を及ぼしていることを確認するため、TgTg マウス褐色脂肪細胞を抽出・培養し、WT マウスの褐色脂肪組織付近の皮下に移植したところ、高脂肪食摂食下においても体重増加抑制が認められました。そこで TgTg 由来と WT 由来の褐色脂肪細胞に培養液を交通させて共

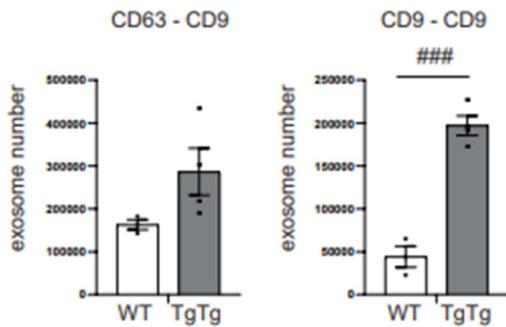


図 3 TgTg 由来の褐色脂肪細胞は WT 由来よりも著明に多くのエクソソームを分泌している。

培養を行ったところ、WT 由来の細胞においても褐色脂肪細胞が活性化していました。興味深いことに、TgTg 由来褐色脂肪細胞ではミトコンドリア機能の亢進によりエクソソームの細胞外への分泌が著明に増加していることが今回確認されました (図 3)。したがって、この過剰分泌されたエクソソームが WT 由来の細胞に培養液を通じて到達し、活性化に寄与しているという新しい褐色脂肪細胞活性化のメカニズムが今回の研究で明らかになりました。

【今後の展開】 本研究で重要なところは、生体内に生理的に存在するエクソソームが抗肥満因子であり、その因子を褐色脂肪細胞自身が分泌し自己活性化していることを明らかにした点です。図 4 のようにエクソソームの濃度依存的に熱産生関連遺伝子の上昇が確認されており、分泌が亢進するほど抗肥満効果を呈するというを示唆しています。今後、エクソソームの効率良い回収法の検討や、エクソソーム分泌亢進誘導するためのミト

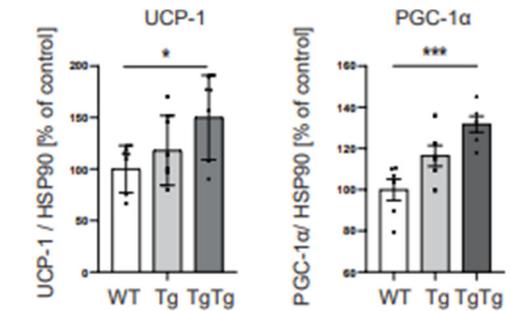
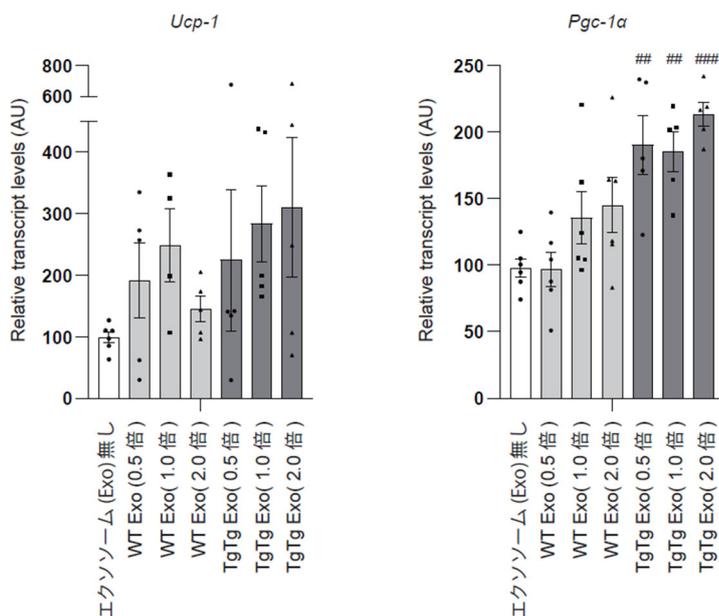


図 2 褐色脂肪細胞活性化を示す熱産生関連タンパク質(UCP-1, PGC-1α)発現は TgTg マウスで発現亢進している。

コンドリア活性化をターゲットとした薬剤が肥満の根治的治療薬になる可能性が考えられます。

図 4 WT, TgTg 褐色脂肪細胞から分泌されたエクソソームをそれぞれの濃度で WT の褐色脂肪細胞へ添加したところ、エクソソーム濃度にしたがって熱産生関連遺伝子の発現が上昇した。

【用語解説】

(※1) TFAM (mitochondrial transcription factor A : ミトコンドリア転写因子 A)

TFAM のほとんどはミトコンドリア DNA と結合して存在している。TFAM はミトコンドリア(mt)DNA 配列非特異的に結合することで mtDNA を凝縮する働きがある一方で、配列特異的に結合して転写因子としても働いている。このように TFAM には mtDNA の構造維持・転写・修復・複製などに関与していると言われていたが、依然明らかとなっていない作用があると考えられている。

(※2) エクソソーム

細胞から分泌される直径 50-150 nm の顆粒状の物質。エクソソームには様々なタンパク質・脂質・RNA が含まれており、別の細胞に運搬されることによって機能的変化や生理的变化を引き起こす。

(※3) PGC-1 α (ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ コアクチベーター-1 α)

エネルギー産生や熱消費にかかわる多くの遺伝子発現を制御する。

(※4) UCP-1(Uncoupling protein 1 : 脱共役蛋白質 1)

ミトコンドリア内膜に存在するプロトンチャンネルであり、ATP 合成を脱共役して熱を産生する。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP20H00530, JP17H01550) の助成を受けたものです。

【論文情報】

タイトル : TFAM expression in brown adipocytes confers obesity resistance by secreting extracellular vesicles that promote self-activation

著者名 : Masakazu Fujii, Daiki Setoyama, Kazuhito Gotoh, Yushi Dozono, Mikako Yagi, Masataka Ikeda, Tomomi Ide, Takeshi Uchiumi, Dongchon Kang

掲載誌 : iScience

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104889>

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院医学研究院 臨床検査医学 非常勤講師

TEL : 092-642-5257 FAX : 092-642-5752

福岡県社会保険医療協会 稲築病院 内科部長

TEL : 0948-42-1110

Mail : fujii.masakazu.322@m.kyushu-u.ac.jp

藤井 雅一 (ふじい まさかず)

九州大学病院検査部 助教 TEL : 092-642-5752 FAX : 092-642-5752

Mail : setoyama.daiki.753@m.kyushu-u.ac.jp

瀬戸山 大樹 (せとやま だいき)

<報道に関すること>

九州大学 広報室

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp