

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17510

研究課題名(和文) 褐色脂肪細胞の多房性脂肪滴蓄積形態が制御するエネルギー代謝調節機構の解明

研究課題名(英文) regulatory mechanisms of energy metabolism controlled by the multilocular lipid droplets in brown adipocytes

研究代表者

西本 祐希(Nishimoto, Yuki)

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：20814320

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：FSP27 特異的欠損マウスを作成した。FSP27 欠損マウスの体重変化や白色脂肪組織の外見は野生型マウスと相違なかったが、褐色脂肪組織では多房性脂肪滴の単房化を認めた。FSP27 欠損マウスにおいて、褐色脂肪細胞の分化に特徴的なPgc1 やCideAのmRNAの発現は野生型マウスと変化がなく、ミトコンドリア量に関連するmtTFAの発現も同等であった。このマウスを用いて、褐色脂肪組織の脂肪滴形態自体がエネルギー代謝にいかに関与するかをさらに解析していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FSP27 は褐色脂肪細胞における多房性脂肪滴形態の維持に重要であることを個体レベルでも示した。FSP27 欠損マウスの褐色脂肪細胞の単房化が、個体の糖脂質エネルギー代謝にいかに関与するのか、今後さらに解析をすすめ、脂肪細胞における脂肪滴の形態とエネルギー代謝の普遍的な関係を明らかにしたい。

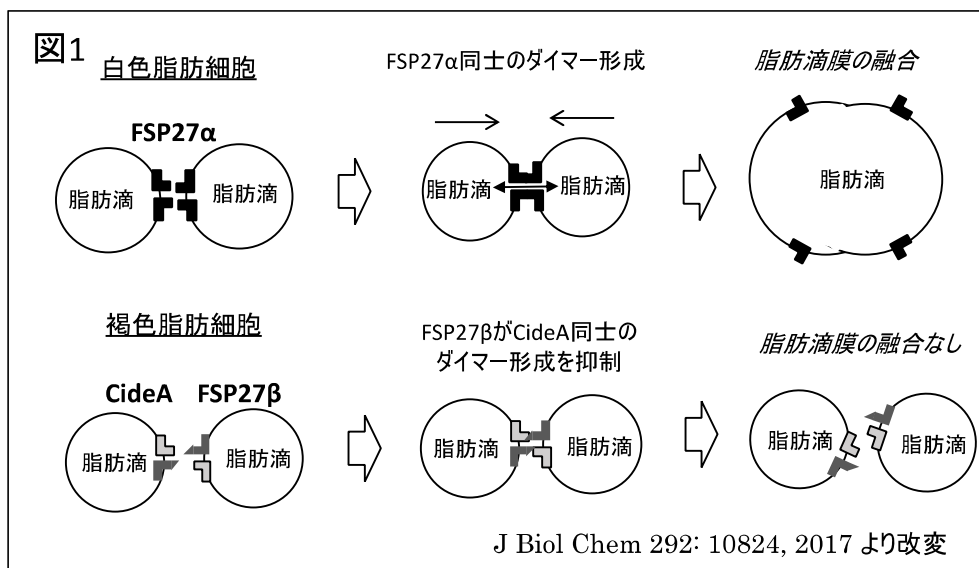
研究成果の概要(英文)：We generated FSP27 specific knockout mice. FSP27 -KO mice did not differ from wild-type mice in body weight change or the white adipose tissue appearance, while brown adipose tissue showed monofocalization of multilocular lipid droplets. mRNA expression of Pgc1 and CideA, which are characteristic of brown adipocyte differentiation, was unchanged in FSP27 -KO mice compared with wild-type mice. Expression of mtTFA, which is associated with mitochondrial mass, was also comparable. This mouse will be used to further analyze how the multilocular lipid droplet morphology of brown adipose tissue itself affects energy metabolism.

研究分野：脂肪細胞

キーワード：FSP27 褐色脂肪細胞 脂肪滴 エネルギー代謝

1. 研究開始当初の背景

エネルギーを貯蔵する白色脂肪細胞は単房性巨大脂肪蓄積形態をとり、エネルギーを消費する褐色脂肪細胞は多房性小脂肪滴蓄積形態を示す。しかし、エネルギー代謝特性が異なる両脂肪細胞において、細胞内脂肪滴形態の違いとその意義に関する研究は未だほとんど進んでいない。このような状況にあつて、申請者は白色脂肪細胞では脂肪滴膜蛋白 FSP27 がホモダイマーを形成することで脂肪滴同士の融合が起こり巨大脂肪滴を形成するのに対し、褐色脂肪細胞では FSP27 が CideA のホモダイマー形成を抑制することで脂肪滴同士の融合を妨げ、多房性脂肪蓄積形態をとるという分子機構を明らかにした (J Biol Chem 292: 10824, 2017) [図 1]。このように、白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の脂肪滴形態を分けるメカニズムが明らかとなったが、その脂肪滴形態が脂肪細胞の機能に如何に反映されているかは未解明である。



2. 研究の目的

申請者は、白色脂肪細胞における単房性の巨大な脂肪滴形態の合理性は、脂肪滴表面積が最小になるため脂肪分解が抑えられ、効率的に脂肪を貯蔵できること、さらに絶食時に脂肪分解を行って分解産物を他臓器に供給する場合には、脂肪分解が起こる脂肪滴表面は細胞膜直下にあたるため、脂肪分解で産生された脂肪酸やグリセロールを効率的に細胞膜から細胞外に流出し他臓器で利用できる点であると考えている。一方で、褐色脂肪細胞における多房性の小脂肪滴形態の利点は、脂肪分解で産生された脂肪酸が、細胞内で脂肪滴と接する形で豊富に存在するミトコンドリアに効率的に流入し熱産生に利用される点にあるという仮説を立てている。この意味で、白色脂肪細胞は「細胞外エネルギー供給型脂肪細胞」であり、褐色脂肪細胞は「細胞内エネルギー消費型脂肪細胞」と考えている。

エネルギー消費型の褐色脂肪細胞において「多房性の小脂肪滴蓄積形態がエネルギー消費の効率に關与しているかどうか」という命題を個体および細胞・組織レベルで解明することを目的に本研究を行った。

3. 研究の方法

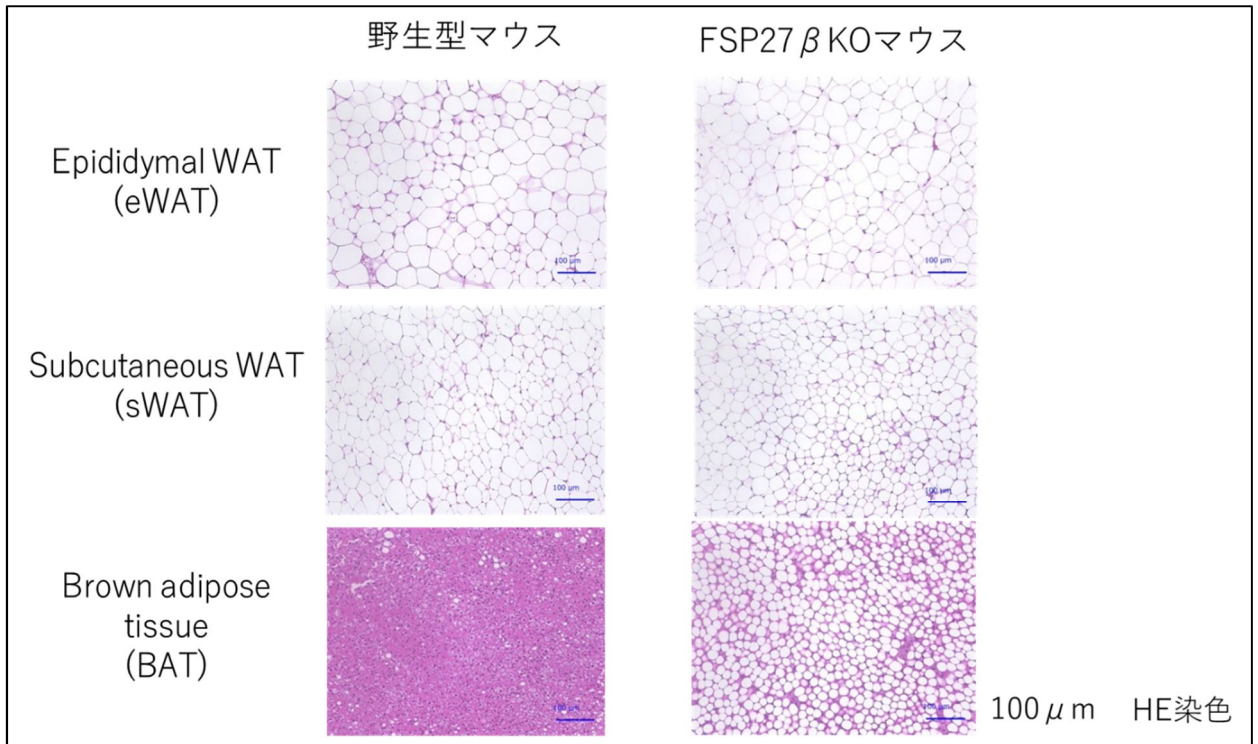
FSP27 β 欠損マウスの個体レベルの解析が本研究課題の主要な部分になる。申請者は神戸大学大学院医学研究科の動物実験施設(専任准教授 森岡裕香博士)と共同研究することで、CRISPR/CAS9によるゲノム編集技術を用いて、FSP27 β 欠損マウスを作成した。

褐色脂肪細胞に比較的限局して豊富に発現している FSP27 β を欠損させ、脂肪滴の形状が変化した時、実際の個体レベルの糖代謝やエネルギー代謝が如何に変化するかを、体重変化や摂食量の観察、糖負荷試験、マウス個体の酸素消費量を測定することで検討する。

4. 研究成果

FSP27 特異的欠損マウスの体重推移や白色脂肪組織は、野生型マウスと大きな差を認めなかった。一方で、FSP27 欠損マウスの褐色脂肪細胞は、野生型マウスと比較して明らかな単房化が認められた[図2]

図2. FSP27 特異的欠損マウスにおける脂肪滴形態の変化

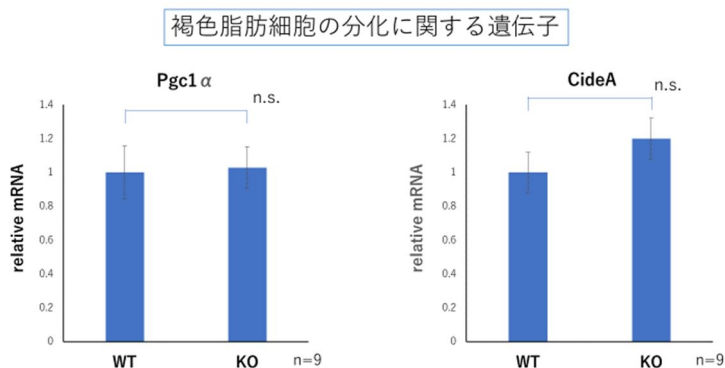


褐色脂肪組織の分化に特徴的な Pgc1 α や CideA の mRNA 発現量は野生型マウスと相違がなく、またミトコンドリア量に関連する mtTFA の発現も明らかな変化を認めなかった[図3]。

このことはすなわち、FSP27 が個体の褐色脂肪組織においても、多房性の脂肪滴形成に重要な役割を果たすこと、さらにはこのマウスは、多房性脂肪滴形態そのものがエネルギー代謝にいかに関与するかを個体レベルで解析する優れたモデルとなり得ることを示唆する重要な所見と考えられた。今後さらに解析をすすめ、脂肪細胞における脂肪滴の形態とエネルギー代謝の一般的な関係を明らかにしたい。

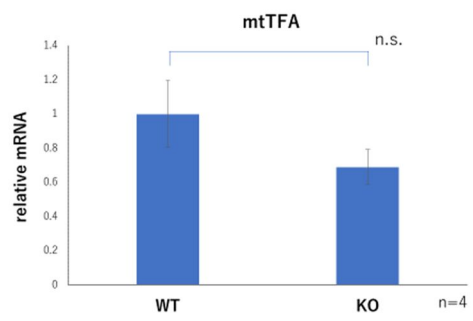
図3. FSP27 特異的欠損マウスの褐色脂肪組織の遺伝子発現の解析

FSP27 β KOマウス褐色脂肪組織の遺伝子発現



FSP27 β KOマウス褐色脂肪組織の遺伝子発現

ミトコンドリアの量に関連する遺伝子



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岩橋 泰幸
2. 発表標題 FSP27 はマウス褐色脂肪組織の多房性小脂肪滴形成に寄与する
3. 学会等名 第42回 日本肥満学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------