

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K21216

研究課題名（和文）熱産生脂肪細胞による食行動制御機構の解明

研究課題名（英文）Elucidating the role of thermogenic fat cells in the regulation of eating behavior

研究代表者

小栗 靖生 (Oguri, Yasuo)

京都大学・農学研究科・助教

研究者番号：60913308

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：熱産生脂肪細胞（褐色脂肪細胞、および、ベージュ脂肪細胞）は、エネルギー消費量を増加させ、肥満症や糖尿病の予防、改善に寄与することが知られている。しかし、熱産生脂肪細胞を介した全身の代謝調節が、摂食行動を制御するメカニズムは未解明である。そこで、本研究では、熱産生脂肪細胞が摂食行動に及ぼす影響について検討を行った。このために、熱産生脂肪の欠損モデルおよび活性化モデルを作製し、食行動の解析を行った。本研究により、熱産生脂肪細胞は、エネルギー消費のみならず、エネルギー摂取調節においても重要な役割を担う可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、食行動科学的側面から熱産生脂肪の役割を検討することにより、従来の代謝研究では明らかにすることのできない、熱産生脂肪の新たな役割の解明に挑戦した。熱産生脂肪細胞（褐色脂肪細胞、および、ベージュ脂肪細胞）は、エネルギー消費量を増加させ、肥満症や糖尿病の予防、改善に寄与することが知られている。そこで、本研究成果は、エネルギーの消費と摂取の両面から、肥満、糖尿病の改善にアプローチできる介入法の開発につながると思われる。また、食事内容の選択が必要となる現代の食生活様式では、食行動に及ぼす要因を明らかにすることは、より実践的な栄養指導方法の開発につながると思われる。

研究成果の概要（英文）：Thermogenic fat cells, including brown and beige adipocytes, increase energy consumption. In addition, recent studies have indicated that these cells also work as metabolic sink and secretory organs. Therefore, these cells could act as a potential novel therapeutic target for the treatment of lifestyle diseases, such as obesity and type 2 diabetes. However, the role of these cells in controlling food intake remains unclear. Hence, in this study, we elucidated the role of thermogenic fat cells in the regulation of eating behavior.

In this study, we constructed thermogenic fat-deficient and activated mice models. Then, we assessed eating behavior in these mice as well as in the control mice using food choice test. Our findings indicate that thermogenic fat cells regulate eating behavior as well as energy expenditure.

研究分野：栄養学

キーワード：熱産生脂肪細胞 食行動

### 1. 研究開始当初の背景

肥満は、糖尿病、脂質異常症、高血圧といった生活習慣病の主要なリスク因子である。肥満改善のためには、運動や熱産生脂肪細胞（褐色脂肪細胞、及び、ベージュ脂肪細胞）の活性化などのエネルギー消費量を増加させるアプローチに加え、食生活の改善、薬物療法や外科手術等を用いたエネルギー摂取量の抑制が効果的である。その中でも、申請者は、適応性熱産生（食事誘発性熱産生、及び、寒冷誘発性熱産生）に重要な役割を担う熱産生脂肪細胞に着目し研究を行っている<sup>1, 2</sup>。

哺乳類には、余剰エネルギーの貯蔵庫である白色脂肪細胞と、エネルギーを消費して熱産生を行う褐色脂肪細胞の2種類の脂肪細胞が存在することが知られている。また、様々な環境要因（寒冷刺激やカプサイシンなどの栄養成分など）により活性化される誘導型の熱産生脂肪細胞であるベージュ脂肪細胞の存在が、新たに明らかとなっている。さらに、これらの熱産生脂肪細胞は、糖や脂肪酸を積極的に取り込み消費する「メタボリック・シンク」としての役割を持ち<sup>3, 4</sup>、Batokine と呼ばれる分泌因子を介して末梢組織の代謝を制御することも最近では示唆されている<sup>5</sup>。この様に、褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞は、単に熱を作るだけではなく、体全体の恒常性維持において重要な細胞であると考えられる。このため、熱産生脂肪細胞を増やし、活性化させることは、成人の代謝改善や生活習慣病の予防・改善に寄与すると考えられている<sup>6</sup>。しかしながら、熱産生脂肪細胞が摂食行動を制御するメカニズムは未解明である（図1）。

近年では、エネルギー摂取の調節機構を明らかにするためには、エネルギー摂取量のみならず、食行動原理の理解が重要であることが示唆されている。例えば、Fibroblast Growth Factor 21（FGF21）は脳の視床下部にあるオキシトシン神経を介して、糖への欲求を制御することなどが明らかとなっている<sup>7</sup>。

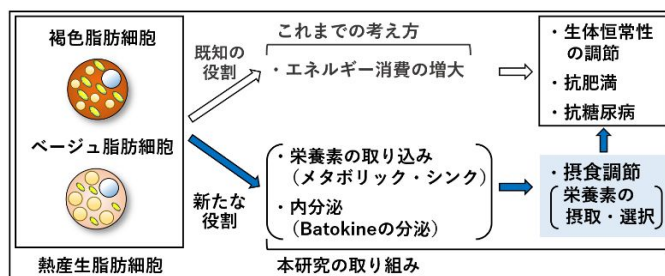


図1 熱産生脂肪を介した摂食調節機構の探索

### 2. 研究の目的

本研究では、食行動科学的な側面から熱産生脂肪の役割を検討することにより、従来の代謝研究では明らかにすることのできない、熱産生脂肪の新たな役割の解明を目的とした。本研究は、食行動原理の解明および糖尿病や脂質異常症など、糖・脂質摂取を抑制すべき病態への新たな介入方法の開発に繋がることが期待される。

### 3. 研究の方法

#### (1) 褐色脂肪の欠損モデルマウスの作製

本研究では、野生型の C57BL/6J マウスを購入し、順化期間を設けた後、マウスの肩甲骨間に存在する褐色脂肪組織（Brown adipose tissue: BAT）を外科的手法により除去した。これにより、BAT の欠損モデルマウス（BATectomy）を作製した<sup>8</sup>。対照群には、偽手術を施した（Sham）、回復期間を設けた後に、BATectomy、および、Sham を後述の方法により解析した。

#### (2) 褐色脂肪の活性化モデルマウスの作製

褐色脂肪細胞は 3 アドレナリン受容体を介した交感神経刺激により活性化されることが報告されている。そこで、本研究では、野生型の C57BL/6J マウスを購入し、選択的 3 アドレナリン受容体作動薬を投与することで、褐色脂肪細胞の活性化モデルマウスを作製した。対照群には、生理食塩水を投与した。これらマウスに対して、後述の食事選択試験による食行動の評価および調節因子の解析を行った。

#### (3) 食事選択試験

上述のマウスを個別飼育し、食事選択試験を行った。順化飼育の後、2種類の餌を用いた食事選択試験を行った。

#### (4) FGF21 の測定

選択的 3 アドレナリン受容体作動薬および生理食塩水の投与前後において、採血を行い、遠心分離により、血漿を採取した。FGF21 濃度の測定には Mouse/Rat FGF-21 Quantikine ELISA Kit を使用した。BAT における FGF21 の発現は、Quantitative PCR 法により評価した。

### 4 . 研究成果

#### (1) 褐色脂肪の欠損モデルマウスにおける食行動の解析

BATectomy および Sham における食行動について検討した。通常食および高糖質食を用いた食事選択試験を行ったところ、高糖質食の摂取量が、BATectomy において Sham と比較して統計学的に有意に高値であった。

#### (2) 褐色脂肪の活性化モデルマウスにおける食行動の解析

選択的 3 アドレナリン受容体作動薬、または、生理食塩水の投与による、食行動の変化について検討した。この結果、高糖質食の摂取量は、生理食塩水の投与群と比較して、選択的 3 アドレナリン受容体作動薬の投与群では、統計学的に有意に低値であった。

#### (3) 褐色脂肪の活性化モデルマウスにおける FGF21 分泌の解析

選択的 3 アドレナリン受容体作動薬、または、生理食塩水の投与による FGF21 分泌の変化について検討した。選択的 3 アドレナリン受容体作動薬を投与することで、血中 FGF21 濃度は、生理食塩水投与群と比較して統計学的に有意に高値となった。また、BAT における、*Fgf21* の発現を評価したところ、生理食塩水の投与群と比較して統計学的に有意に高値であった。

### 引用文献

1. Oguri Y, Fujita Y, Abudukadier A, Ohashi A, Goto T, Furuya F, Obara A, Fukushima T, Matsuo N, Kim M, Hosokawa M, Kawada T, Hasegawa H, Inagaki N. Tetrahydrobiopterin activates brown adipose tissue and regulates systemic energy metabolism. *JCI Insight*. 2017 May 4;2(9):e91981.
2. Oguri Y, Shinoda K, Kim H, Alba DL, Bolus WR, Wang Q, Brown Z, Pradhan RN, Tajima K, Yoneshiro T, Ikeda K, Chen Y, Cheang RT, Tsujino K, Kim CR, Greiner VJ, Datta R, Yang CD, Atabai K, McManus MT, Koliwad SK, Spiegelman BM, Kajimura S. CD81 Controls Beige Fat Progenitor Cell Growth and Energy Balance via FAK Signaling. *Cell*. 2020 Aug 6;182(3):563-577.e20.
3. Ikeda K, Kang Q, Yoneshiro T, Camporez JP, Maki H, Homma M, Shinoda K, Chen Y, Lu X, Maretich P, Tajima K, Ajuwon KM, Soga T, Kajimura S. UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis. *Nat Med*. 2017 Dec;23(12):1454-1465.
4. Chen Y, Ikeda K, Yoneshiro T, Scaramozza A, Tajima K, Wang Q, Kim K, Shinoda K, Sponton CH, Brown Z, Brack A, Kajimura S. Thermal stress induces glycolytic beige fat formation via a myogenic state. *Nature*. 2019 Jan;565(7738):180-185.
5. Sponton CH, Kajimura S. Multifaceted Roles of Beige Fat in Energy Homeostasis Beyond UCP1. *Endocrinology*. 2018 Jul 1;159(7):2545-2553.
6. Kajimura S, Spiegelman BM, Seale P. Brown and Beige Fat: Physiological Roles beyond Heat Generation. *Cell Metab*. 2015 Oct 6;22(4):546-59.
7. Matsui S, Sasaki T, Kohno D, Yaku K, Inutsuka A, Yokota-Hashimoto H, Kikuchi O, Suga T, Kobayashi M, Yamanaka A, Harada A, Nakagawa T, Onaka T, Kitamura T. Neuronal SIRT1 regulates macronutrient-based diet selection through FGF21 and oxytocin signalling in mice. *Nat Commun*. 2018 Nov 2;9(1):4604.
8. Kong X, Yao T, Zhou P, Kazak L, Tenen D, Lyubetskaya A, Dawes BA, Tsai L, Kahn BB, Spiegelman BM, Liu T, Rosen ED. Brown Adipose Tissue Controls Skeletal Muscle Function via the Secretion of Myostatin. *Cell Metab*. 2018 Oct 2;28(4):631-643.e3.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森新、小栗靖生、松居翔、都築巧、佐々木努
2. 発表標題 熱産生脂肪細胞の糖質摂取制御における役割の解明
3. 学会等名 第114回 近畿生理学談話会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 森新、小栗靖生、松居翔、都築巧、佐々木努
2. 発表標題 熱産生脂肪細胞の糖質摂取制御における役割の解明
3. 学会等名 第26回 アディポサイエンス・シンポジウム
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 森新、小栗靖生、松居翔、都築巧、佐々木努
2. 発表標題 熱産生脂肪細胞の糖質摂取制御における役割の解明
3. 学会等名 日本生理学会 第100回記念大会
4. 発表年 2022年～2023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
---------	---------