

我が国における学術研究課題の最前線

—平成22年度科学研究費補助金・大型研究種目・新規採択課題一覧—

特別推進研究
基盤研究(S)
若手研究(S)

平成22年12月

独立行政法人日本学術振興会
(<http://www.jsps.go.jp/>)



研究課題名 エネルギー消費代謝を制御する褐色脂肪細胞の発生機構と生理的役割の解明

京都大学・大学院農学研究科・教授 **かわだ てるお**
河田 照雄

研究分野：農学

キーワード：食品機能、代謝生理、栄養生化学

【研究の背景・目的】

体脂肪を構成する白色脂肪細胞とは異なり、褐色脂肪細胞（褐色脂肪）は、熱産生を専門に営むヒト体内で唯一の細胞である（図）。褐色脂肪は、活発に脂肪を消費する。褐色脂肪の減少や機能低下は、肥満やそれに伴う糖尿病などの生活習慣病を引き起こすことが明らかとなってきた。

本研究は、組織学的に異なる褐色脂肪の分化・増殖機構と生理的役割を解明するために、発生工学的的手法、蛍光ならびに磁気共鳴(MRI)イメージング法を駆使した動物個体レベルでの新しい検出系、評価系を開発するとともに、ヒト由来多能性幹細胞を活用して詳細な分子機構を解析することを目的としている。

これにより、ヒトが生まれながらに有する細胞の熱産生能力を活用した新しい肥満是正の解決策を見出し、糖尿病やメタボリック症候群などの疾患の予防・改善に役立てることを目指す。

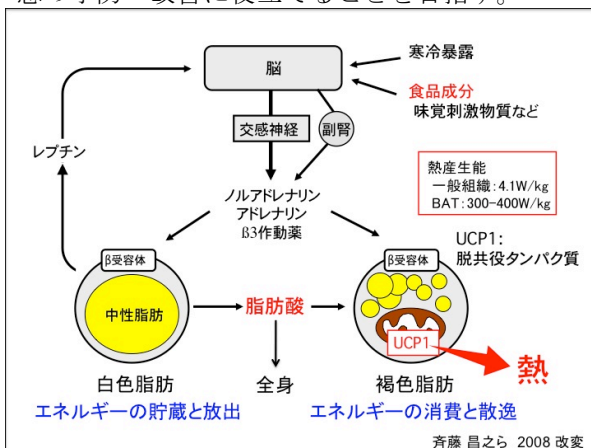


図 褐色脂肪における熱産生機構の概念図

【研究の方法】

本研究は、代表者らのこれまでの研究成果を進展させ、熱産生機能を持つ組織型褐色脂肪および非組織型褐色脂肪の発生・発達機構を個体および細胞レベルで解析し、それらの細胞の生理的役割の解明と有用特性を活用するための基盤研究の確立を目指すことにある。そのために、(1)褐色脂肪特異的蛍光タンパク質レポータートランスジェニックマウスの作製、(2)リジンリッチタンパク質レポータートランスジェニックマウスの作製を行い、(3)蛍光ならびに磁気共鳴(MRI)イメージングの手

法を用いた新たな個体レベルでの褐色脂肪の検出方法、機能評価法の開発を図る。さらに、(4)世界初のヒト褐色脂肪細胞株を用いて詳細な細胞分化、増殖の分子機構の解明を行う。

【期待される成果と意義】

白色脂肪の分化、発生機構や生理的意義については、すでに多くの知見が蓄積しているが、褐色脂肪については、特に発生機構や白色脂肪との違いを決定づける機構について不明な点が多い。代表者らは、以前から独自に特徴的な褐色脂肪発生現象やその誘導因子を見出してきた。本研究の期待される第一の成果は、このような褐色脂肪の発生機構や誘導因子を解析する、蛍光ならびに磁気共鳴イメージングの手法を駆使した極めて高感度で解像度の高い個体レベルの評価系が開発できる点であり、独創性が高い。第二の成果は、従来なかったヒト多能性幹細胞由来褐色脂肪細胞を活用することにより、褐色脂肪細胞の分化・増殖、機能発現の分子機構が解明でき、応用研究のための基盤が整備できる点である。

本研究により、未解明な点が多い褐色脂肪の分化・発生決定機構と生理的役割が明らかとなり、ヒトが生まれながらに有する細胞の熱産生能力を活用した肥満是正の新規な解決策が見出せる可能性がある。さらには、糖尿病やメタボリック症候群などの生活習慣病の予防・改善に役立てることが出来き、社会的意義が大きい。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・肥満と脂肪エネルギー代謝：メタボリックシンドロームへの戦略（河田照雄、斉藤昌之、小川正 編）建帛社 2008
- ・Nagase I, Yoshida T, Kumamoto K, Umekawa T, Sakane N, Nikami H, Kawada T, Saito M. Expression of uncoupling protein in skeletal muscle and white fat of obese mice treated with thermogenic beta 3-adrenergic agonist. *J Clin Invest.* 97:2898-2904 (1994)

【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度
151,600千円

【ホームページ等】

<http://www.foodfunc.kais.kyoto-u.ac.jp/>

Frontline Scientific Research Projects Advanced in JAPAN

— Newly Selected Large-scale Research Projects under FY2010
Grants-in-Aid for Scientific Research —

December, 2010

Japan Society for the Promotion of Science(JSPS)

(<http://www.jsps.go.jp/english/index.html>)



Title of Project : Development Mechanism and Physiological Roles of Brown Fat Regulating Energy Expenditure

Teruo Kawada
(Kyoto University, Graduate School of Agriculture, Professor)

Research Area : Agriculture

Keyword : Food function, Metabolic physiology, Nutritional biochemistry

【Purpose and Background of the Research】

White adipocyte configures body fat, while brown adipocyte (brown fat) is the only cell in the human body engaged in specialized in heat production (Fig). Brown fat, which actively consume fat (triglyceride). Brown fat loss and depression have been shown to cause lifestyle-related diseases such as obesity and diabetes associated with it.

In order to clarify the differentiation mechanism and physiological role of histological distinct brown fat depots, the present study exploits developmental engineering techniques, fluorescence and magnetic resonance (MRI) detection techniques at the level of whole animals. And a novel cell base technique system has been designed to analyze the detailed differentiation molecular mechanism using pluripotent stem cells of human origin. The aim is to help improve the prevention of obesity related diseases such as diabetes and metabolic syndrome.

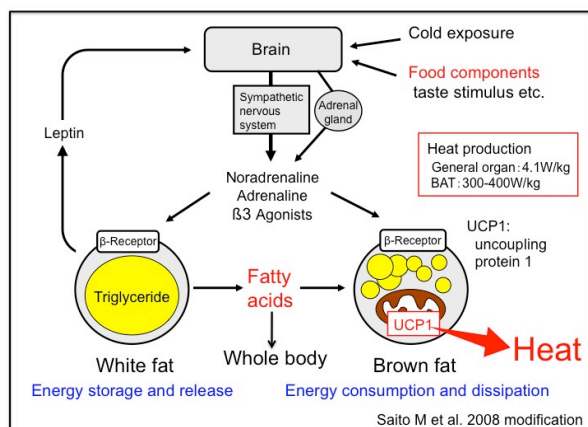


Fig. Shema of Heat production in brown fat

【Research Methods】

In this study, we develop the research results of previous representatives, analyzed at the cellular level and an individual development mechanism occurs in the different type of brown adipose tissues capable of producing heat.

Therefore, we have investigated (1) the preparation of transgenic mice expressing brown fat-specific reporter gene with fluorescent protein, (2) the transgenic mice expressing brown

fat-specific reporter gene with lysine rich protein, and (3) fluorescence and MRI techniques for novel imaging detection in whole animal to promote the development of functional evaluation of brown fat, (4) clarification of the molecular mechanism of brown fat differentiation by using the world's first human brown adipose cell lines.

【Expected Research Achievements and Scientific Significance】

The differentiation mechanism and physiological roles of white fat have already accumulated a lot of knowledge. However, on the brown fat, there are many questions about the mechanisms determining the difference between white fat and brown fat.

We have found the brown fat inducing factors more than 15 years ago. The first result expected in this study is to be able analyze the mechanism of brown fat inducing factor in the whole animal level by a high-resolution techniques. On the second result, brown fat cells by human pluripotent stem cells can elucidate the detailed molecular mechanisms of brown fat differentiation.

By contributing to elucidation of differentiation mechanism and physiological roles of brown fat, this study will promote the development of novel therapies for obesity-related common diseases such as diabetes, metabolic syndrome.

【Publications Relevant to the Project】

- Obesity and fat energy metabolism : Strategy to metabolic syndrome (Kawada, T, Saito M, Ogawa T. eds) Kenpakusha Co. 2008
- Nagase I, Yoshida T, Kumamoto K, Umekawa T, Sakane N, Nikami H, Kawada T, Saito M. Expression of uncoupling protein in skeletal muscle and white fat of obese mice treated with thermogenic beta 3-adrenergic agonist. *J Clin Invest.* 97:2898-2904 (1994)

【Term of Project】 FY2010-2014

【Budget Allocation】 151, 600 Thousand Yen

【Homepage Address and Other Contact Information】

<http://www.foodfunc.kais.kyoto-u.ac.jp>