

短 報

褐色脂肪細胞はどこまで解明されたか — 文献による最近の知見

長野女子短期大学

清 水 敏 夫

要 約

肥満要因の一つに代謝因子があるが、そのなかでも褐色脂肪細胞が注目されている。褐色脂肪細胞は強力な熱産生組織で、過剰に摂取したエネルギー基質を選択的に燃焼することがわかってきている。

最近（2021～2023年）の論文を見ると、褐色細胞内外へのシグナル伝達、脂肪細胞の褐変化、褐色脂肪細胞の活性化、褐色脂肪組織の役割など毎年40編以上の報告があり、確実に解明が進んでいる。中でも、臓器間神経ネットワークによる代謝調整、食品由来物質による褐色脂肪組織への変換（褐変化）が注目される。

一方、褐色脂肪組織量の個人差、年齢による減少、体全体に占める褐色脂肪組織量、白色脂肪組織とのバランス、動物実験からヒトへの適応など、大きな課題も依然として残っていると思われる。

褐色脂肪組織の活性化は、肥満対策だけでなく、糖尿病や動脈硬化などメタボリックシンドロームとの関連も示唆されている。新しい創薬とともに更なる研究の進展に期待したい。

キーワード：褐色脂肪細胞 熱産生 食品由来物質 肥満 糖尿病

1. はじめに

生体のエネルギー代謝で脂肪組織は中心臓器の1つになっている。脂肪組織を構成する脂肪細胞には、白色脂肪細胞、褐色脂肪細胞、ベージュ脂肪細胞の3種類に大別される。

一方、肥満になる要因は、家族性要因、食事、精神的因子、代謝性因子、その他があげられる。代謝性因子のなかで、褐色脂肪組織（BAT）の代謝活性が関与しているとされている。BATは強力な熱産生組織で、過剰に摂取したエネルギー基質を燃焼する。その活性低下は肥満の要因となる¹⁾。また、BATの機能低下や数の減少が、生活習慣病やメタボリックシンドロームの原因にもなると言われている。

Pub Medによると、褐色脂肪組織について1958年にNAPOLITANO Lらによるマウスとラットの報告が初見である²⁾。以来60余年になるが、抗肥満対策の切り札とも思えるBATの機能がどれ程解明されたか、現在における発表文献で研究成果を整理してみた。

2. 文献検索件数

主な文献検索サイトで、「褐色脂肪細胞」をキーに検索した。検索結果を表-1に示す。数ではGoogle Scholar、Pub Med、New England Journal of Medicineが突出している。

表-1 文献検索件数

「褐色脂肪細胞」 2023年12月15日	
検索サイト	件数
Pub Med	6,394
Google Scholar	約12,900
New England Journal of medicine	1,345
メディカルオンライン	416
CiNii	536
J-STAGE	533
IRDB	46
厚生労働科学研究成果データベース	23

研究は2009年頃から普及したグルコースの放射性同位体であるFDGを用いた陽電子画像診断法（PET/CT）による成果が大きく反映されている。最近はPub Medで毎年40篇程度の報告がある。本報告で整理した文献は、無料で入手できる和文を中心にした。

3. 最近の知見結果

2021年～2023年に発表された文献の内容を整理すると、(1)褐色細胞内外へのシグナル伝達、(2)脂肪細胞の褐変化、(3)褐色脂肪細胞の活性化、(4)褐色脂肪組織の役割、(5)その他となる。主な文献の概要を示す。

(1) 褐色細胞内外へのシグナル伝達

川名らは、「臓器間神経ネットワークによる代謝調整とその制御」で中枢神経、肝臓、脂肪組織、膵β細胞間のネットワークを概説している³⁾。以前は白色脂肪組織から分泌されるレプチンが血流を介して視床下部のレプチン受容体に作用して摂食を抑制、交感神経を活性化し褐色脂肪細胞による脂肪分解と熱産生を促進することで肥満に対して抑制的に作用するとされていた。しかし、肥満が進展して白色脂肪組織での脂肪蓄積が過剰になると種々のメカニズムで視床下部でのレプチン作用が減衰し肥満の持続や憎悪につながっていた。図-1にA・抗肥満機構、高血圧との関連、B・肥満促進機構の肝臓-中枢神経-脂肪組織ネットワークを示す。

堀江らは、視床下部のマイクロRNA（miRNA, miR）-33が、寒冷刺激の際に交感神経の活性化を介して体温維持に働くことを示している。miR-33を持たないマウスでは褐色脂肪細胞の熱産生機能が弱まり、エネルギー消費が少なく肥満になりやすいとしている⁴⁾。

門脇らは、不明であった褐色脂肪組織での熱産生機構について、その分子メカニズムを述べている。主要な熱産生オルガネラであるミトコンドリアの品質と機能の維持について、小胞体-ミトコンドリア間の接触によりミトコンドリアストレスが感知され、

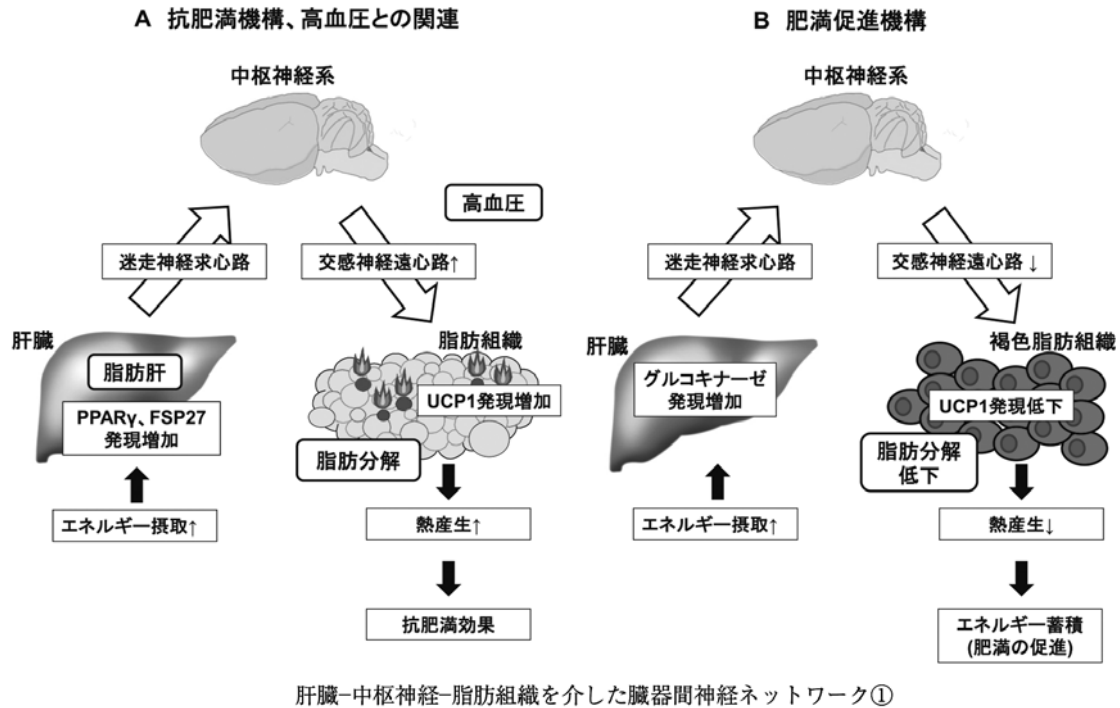


図-1 A・抗肥満機構、高血圧との関連
B・肥満促進機構の肝臓—中枢神経—脂肪組織ネットワーク

文献3) 川名洋平ほか「臓器間神経ネットワークによる代謝調整とその制御」より転載

必要なシグナルが発信されているとしている⁵⁾。

木村は、脂肪組織におけるGPCR（Gタンパク質共役型受容体）について概説している。脂肪組織のGPCRには、アドレナリン受容体、グルカゴン受容体、アデノシン受容体、カンナビノイド受容体、ロイコトリエン2受容体などがあり、今後の代謝改善薬の開発標的になりうるとしている⁶⁾。

(2) 脂肪細胞の褐色脂肪細胞変化（褐変化）

津田は、植物色素成分などによる褐変化誘導の機構を報告している。果実や野菜等の赤色や紫色のアントシアニンが体脂肪蓄積抑制作用や耐糖能改善作用があるとしている。カレーの黄色はクルクミンに由来するが、高生体内吸収性クルクミン製剤で、褐変化誘導とその機構を解明している。また、プロポリス成分の褐変化誘導、クルクミンとの併用による効果増幅、脱共役タンパク質uncoupling protein 1非依存性経路を介する熱産生機構などを示している⁷⁾。その他、大豆たん白質摂取と運動の併用によ

る褐変化誘導⁸⁾、運動とアミノ酸混合物の併用による褐変化誘導も報告されている⁹⁾。白色脂肪細胞の褐変化によりベージュ脂肪細胞になるとも言われている。

三谷は、コーヒー・紅茶に含まれるカフェインやテオフィリン、カカオ豆に含まれるテオプロミンの抗肥満効果を報告している。なかでも、テオプロミンはリガンド存在下でPPAR γ シグナル経路を活性化することで脱共役タンパク質UCP1の発現を亢進し、皮下脂肪細胞の褐色化を誘導することを示している¹⁰⁾。

Lee HSらは、Beta vulgaris L.からのベタミンが脂肪の褐変を誘発し、3T3-L1培養細胞でAMPK（アデノシン-リン酸化活性化プロテインキナーゼ）経路を介して脂質代謝を調整するとしている¹¹⁾。

Sun Wらは、RNAの一つであるmiR-889-3pがSON遺伝子の3'-UTR領域を標的として阻害すると、ウサギ前駆脂肪細胞の褐変が促進されることを報告している¹²⁾。

(3) 褐色脂肪細胞の活性化

米代は、食品成分による褐色脂肪の活性化と抗肥満効果を報告している。BATは寒冷刺激に応じて活性化して熱生産を行い、体温と体脂肪量の調整に寄与している。寒冷刺激の効果は、温度感受性TRPチャンネルの刺激活性を有する食品成分（カプシノイドや茶カテキンなど）を経口摂取することで模倣できるとしている。また、寒冷刺激やβアドレナリン受容体作動薬と違い、食品成分の摂取は副作用のリスクも低いとされる¹³⁾。温度感受TRPチャンネルの刺激活性を持つ食品成分によるBATの活性化を図-2に示す。

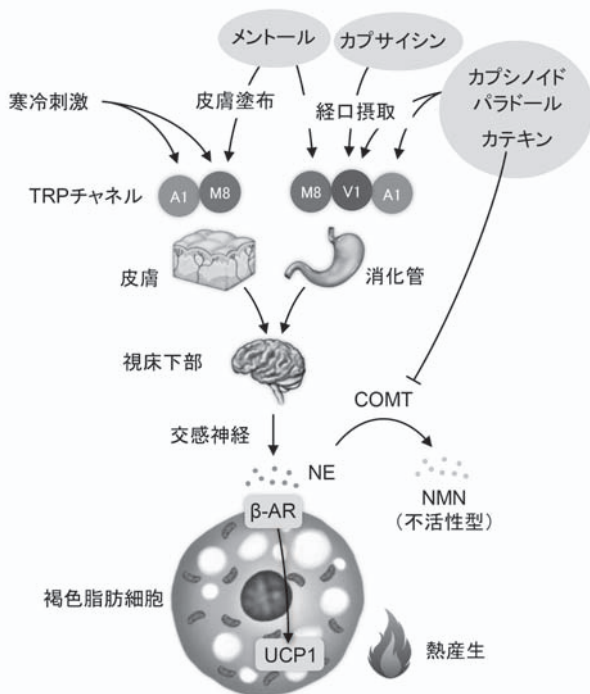


図2 温度感受性TRPチャンネルの刺激活性を持つ食品成分によるBATの活性化
温度感受性TRPチャンネル（TRPV1, TRPA1, TRPM8など）は皮膚だけでなく、消化管にも発現している。これらを化学的に活性化できる食品成分を摂取することにより、BATの活性化を誘導できる。β-AR: β-adrenergic receptor (βアドレナリン受容体), COMT: catechol-O-methyltransferase (カテコール-O-メチル基転移酵素), NE: norepinephrine (ノルエピネフリン), NMN: noremetanephrine (ノルメタネフリン), TRP: transient receptor potential, UCP1: uncoupling protein 1 (脱共役タンパク質1)

図-2 食品成分によるBATの活性化

文献13) 米代武司「食品成分による褐色脂肪の活性化と抗肥満効果に関する研究」より転載

藤井らは、ミトコンドリアを介した褐色脂肪細胞の自己活性化を報告している。ミトコンドリアに存在するTFAM (mitochondrial transcription factor A: ミトコンドリア転写因子A) を過剰発現させたマウスは強力な抗肥満効果がある。TFAMの過剰発現により多くのエクソソームが分泌される。その分泌液により褐色脂肪細胞が活性化（自己分化）がおき、更に活性化した褐色脂肪細胞を他のマウスに移植すると、高脂肪摂取に対する著明な体重増加抑制が認められたとしている¹⁴⁾。

中津らは、プロリン異性化酵素Pin1による脂肪組織の代謝調整を報告している。Pin1は転写共役因子PR domain containing 16 (PRDM16)の発現量を抑制することで脱共役タンパク質UCP1の発現量を低下させ、熱産生を障害しているとしている。また、脂肪細胞のPin1の機能を適切に阻害できれば肥満を抑制できると述べている¹⁵⁾。

Sunらは、中鎖脂肪酸受容体であるGタンパク質共役受容体84 (GPR84)の活性化は、ミトコンドリアのCa²⁺レベルと呼吸を調整することによりBATの活性を促進するとしている¹⁶⁾。

(4) 褐色脂肪組織の役割

齊藤らは、「褐色脂肪組織と栄養・エネルギー代謝：ヒトでの最新知見」のタイトルで総説を報告している。内容は、褐色脂肪組織の役割や個人内および個人間の変動要因などである。BATは成長・年齢に伴って減少するが大きな個人差があり、寒冷刺激をしても、BATが検出されない例が、20歳代で40%、50歳以上では90%以上になる。また、個人差には遺伝的要因、民族間差、UCP1やβARの遺伝子多型がBATの加齢変化に影響するとしている。個人内変動では季節変動、日内変動に言及している¹⁷⁾。寒冷および食事誘導熱産生の神経内分泌機構を図-3に示す。

加藤らは、哺乳類の寒冷適応における褐色脂肪組織の役割を報告している。哺乳類は寒冷刺激を受けると、交感神経を介して褐色脂肪組織の熱産生を活性化し体温の低下を防ぐ。寒冷刺激が長期にわたる

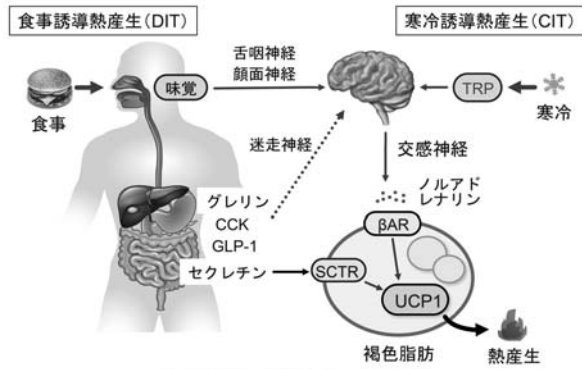


図3 寒冷および食事誘導熱産生の神経内分泌機構¹⁸⁾
BAR: β アドレナリン受容体, CCK: cholecystokinin-pancreozymin, GLP-1: glucagon-like polypeptide-1, SCTR: セクレチン受容体, TRP: 温度受容体, UCP1: 脱共役タンパク質1

図-3 寒冷および食事誘導熱産生の神経内分泌機構

文献17) 齊藤昌之ほか「褐色脂肪組織と栄養・エネルギー代謝：ヒトでの最新知見」より転載

と褐色脂肪組織が増生するとともに、白色脂肪組織中にUCP1を発現するベージュ脂肪細胞が誘導され(白色脂肪の褐色化)、熱産生能が増大するとしている。寒冷適応における脂肪組織の変化とその分子機構についても概説している¹⁸⁾。

Hosomiらは、高解像度のイメージングシステムを利用して、動脈硬化を強力に促進する酸化LDLを静注すると、褐色脂肪組織に高濃度で集積することを見いだしている。そのレベルは、主要な酸化LDL除去臓器の肝臓と同等以上の濃度であった。集積メカニズムはBATの動脈硬化抑制における意義を示唆している¹⁹⁾。

(5) その他

脇は、脂肪組織で転写因子NF-1ファミリーの一つであるNFIA遺伝子が、ヒトの肥満の発症に関わる可能性を示唆している²⁰⁾。

Huangらは、鎖骨上褐色脂肪細胞はTbx1+筋前駆細胞に由来するとしている²¹⁾。

4. 考 察

褐色脂肪細胞 (BAT) についての文献をみると、次々と新しい知見が報告されている。専門の研究者以外は難解と思える細胞間のシグナル伝達、分子・遺伝子レベルの機構、食品成分を用いた効果などが

ある。

褐色脂肪組織の量と活性は個人差が大きく、強く検出される者(高活性者)もいれば、全く検出されない者(低活性者)もいる。BATは新生児では豊富に存在するが、加齢と共に機能は低下し内臓脂肪蓄積の一因になる。しかし、中年以降もBATの活性を保持している者は、内臓脂肪の蓄積も少なく、循環器疾患のリスクも低いとされている。BATの低活性者に寒冷刺激(室温17°C、2時間/日、6週間継続)を行うとBATの再活性と増量に成功している¹³⁾。これは β アドレナリン受容体作動薬でも模倣でき、体脂肪が減少している。しかし、寒冷刺激や β アドレナリン作動薬でBATを長期的に活性化させると、血圧上昇や循環器系へのリスクが指摘されている。抗肥満薬では深刻な副作用により発売中止になったものもある。

BATによる熱産生が起きるカプサイシンの1/1000程度の辛さのカプシノイド類の継続経口摂取でBATの熱生産・エネルギー消費が活性化し、体脂肪が減少している。

BATの機能制御に重要な因子としてエネルギー基質の選択性が注目されている。BATの熱産生に利用される主な基質は脂肪酸で、同時にグルコースも消費される。全身性の脂質代謝と糖代謝の調整にも寄与していることは、BATの機能を高めることにより、効率的に糖尿病や動脈硬化症の予防になりえる。BAT高活性者の検出部位は鎖骨上窩部、腋窩部、頸部、肩甲骨、傍脊椎部、腎臓付近と限局している。BATのグルコース利用は寒冷時には骨格筋の10倍近くであっても、体全体の量は70gとも言われているように極端に少ない。また、体脂肪の全体量に比べれば1%に満たない極わずかの量にすぎない。この量で体全体にどれほどの影響があるのか疑問に思う。白色脂肪細胞(WAT)の褐変化についても、過剰なWATが選択的に褐変化し消費されるのであれば良いが、どこまで制御できるのかという疑問もある。機能的にも栄養学的にも興味のもてる課題であり、引き続き注目していきたい。

謝 辞

本研究に際し、ご協力いただいた本学の吉川晴奈先生に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) 河田光博ほか、(2022) 解剖生理学 第3版、講談社、165
- 2) NAPOLITANO L. (1958) The fine structure of Brown adipose tissue in the newborn mouse and rat. *Biophys Biochem Cyto*, 4(6) : 685-92
- 3) 川名洋平ほか、(2023) 臓器間神経ネットワークによる代謝調整とその制御 日本神経回路学会誌、Vol.30、No.3 : 121-130
- 4) 堀江貴裕ほか、(2021) マイクロRNA-33は交感神経活性を亢進することにより適応熱産生の維持に働く *Nature Communications* 2021年2月16日
- 5) 門脇寿枝ほか、(2022) 褐色脂肪組織における小胞体-ミトコンドリア間クロストークシグナルを介した熱産生 *Journal of Japanese Biochemical Society* 94(1) : 97-101
- 6) 木村岳史、(2022) エネルギー代謝におけるGタンパク質共役型受容体(GPCR)シグナルの重要性 *信州医誌*、70(4) : 213-223
- 7) 津田孝範、(2022) 植物色素成分などの食品因子による肥満・糖尿病予防とその機構に関する食品機能学的研究 *日本栄養・食糧学会誌*、75(6) : 275-283
- 8) 津田孝範、(2021) 大豆たん白質摂取と運動の併用による褐色脂肪細胞化誘導作用の検証 *大豆たん白質研究* Vol.24 : 105-108
- 9) 津田孝範、(2022) 運動とアミノ酸の併用によるマイオカインを介した褐色脂肪細胞化誘導と肥満予防を超える恩恵への発展 *デサントスポーツ科学* Vol.42 : 122-129
- 10) 三谷壘一、(2022) 標的タンパク質に基づく食品成分の抗肥満効果 *化学と生物* 60(11) : 587-594
- 11) Lee HSほか、(2023) ビートルート (*Beta vulgaris* L.) からのベタニンが脂質代謝を調整し、3T3-L1脂肪細胞の脂肪の褐変を促進する *Pharmaceuticals (Basel)* 16(12) : 1727
- 12) Sun W.ほか、(2023) miR-889-3pは、SON遺伝子を標的にすることにより、白色脂肪細胞前駆体の褐変プロセスを促進します *Int.J.Mol.Sci.* 24(24) : 17580
- 13) 米代武司、(2022) 食品成分による褐色脂肪の活性化と抗肥満効果に関する研究 *日本栄養・食糧学会誌* 75(6) : 297-304
- 14) 藤井雅一ほか、(2022) 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 *iScience* 2022.104889
- 15) 中津祐介ほか、(2022) プロリン異性化酵素Pin1による骨格筋・脂肪組織における代謝調整 *日本薬学会誌* 142(5) : 449-456
- 16) Sun XNほか、(2023) GPR84を介したシグナル伝達は、褐色脂肪細胞の活性を促進することにより代謝機能に影響を与えます *J.Clin.Invest.* 133(4) : 168992
- 17) 齊藤昌之ほか、(2022) 褐色脂肪組織と栄養・エネルギー代謝：ヒトでの最新知見 *日本生理人類学会誌* 27(2) : 27-37
- 18) 加藤美羅ほか、(2023) 哺乳類の寒冷適応における褐色脂肪組織の役割 *低温科学*81 99-108
- 19) Kento Hosomiほか、(2022) ナノイメーシングにより新しい変性LDL代謝メカニズムを発見 *Cardiovascular Research* 2022年10月21日付オンライン掲載
- 20) 脇裕典、(2021) 脂肪細胞のエピゲノム制御と肥満2型糖尿病における意義 *Akita J Med* 48 : 67-72
- 21) Huang Z.ほか、(2023) 鎖骨上褐色脂肪細胞はTbx1+筋前駆細胞に由来する *PLoS Biol.* 21(12) : e3002413