

平成 30 年度 TIA 連携プログラム探索推進事業「かけはし」

調査研究報告書(公開版)

【研究題目】

ラベルフリー・ラマンイメージングによる褐色脂肪細胞の不飽和脂質機能解析

【整理番号】

TK18-036

【代表機関】

筑波大学

【調査研究代表者(氏名)】

福田 綾

【TIA 内連携機関：連携機関代表者】

筑波大学・加納英明

東京大学・島田林太郎

【TIA 外連携機関】

【報告書作成者】

福田 綾

【報告書作成年月日】

2019 年 3 月 22 日

【連携推進(具体的な連携推進活動内容とその活動の効果等)】

第 3 回 TIA-TLSK ライフイノベーションワークショップに参加し、研究成果の発表および他分野の研究者と意見交換した。共同研究までは至らなかったが、本研究の推進に参考となる知見を得た。

【調査研究内容(実験等中心に背景・課題と実行された課題解決の内容と結果)】

褐色脂肪細胞はミトコンドリアタンパク質 UCP1 (uncoupling protein 1) の作用により熱を産生し、エネルギーを消費する機能を持つ。そのため、褐色脂肪組織を体内で活性化あるいは増加させることができれば肥満解消に繋がる可能性がある。しかし、褐色脂肪組織における代謝過程についてはまだ不明な点が多い。本研究では、褐色脂肪細胞特有の代謝機構を解明するため、ラマン分光法を基盤としたラベルフリー・分子イメージング法を用いて生細胞を 3D 可視化し、特に細胞内の不飽和脂質の代謝動態および機能を明らかにすることを目的として研究を行った。

申請者らはラマン分光イメージングにより、褐色脂肪細胞および白色脂肪細胞の脂肪滴内の脂肪不飽和度を解析し、褐色脂肪細胞の方が白色脂肪細胞に比べて明瞭に多くの不飽和脂質を含有することを明らかにしている。当研究課題においては、褐色脂肪組織で高発現する脂肪酸不飽和化酵素 SCD1 (stearoyl-CoA desaturase 1) に着目し、過剰発現あるいは阻害剤投与により褐色脂肪細胞における不飽和脂肪酸量を変化させることを試みた。まず SCD1 組換え体を白色および褐色脂肪細胞で過剰発現させ、脂質不飽和度に与える影響を調べたところ、白色脂肪細胞では不飽和度がわずかに増加したが、褐色脂肪細胞ではほとんど増加しなかった。褐色脂肪細胞では、分化に伴って内在性 SCD1 の発現が増加することから外来性 SCD1 過剰発現の効果がほとんど見えなかった可能性が考えられた。一方、SCD1 阻害剤存在下で分化させた褐色脂肪細胞においては、ラマン分光イメージングを用いた解析により明らかな不飽和脂肪酸の減少を認めた。さらに、SCD1 阻害剤の投与により UCP1 の発現低下が認められ

た。UCP1 の発現制御に關与する転写因子 PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) の活性が脂肪酸との結合により調節されることが報告されていることから、豊富な不飽和脂質酸が褐色脂肪細胞における UCP1 の発現に寄与している可能性が示唆された。また、SCD1 阻害剤投与による細胞内代謝への影響を調べるため、指標の1つとして酸素消費量の変化を調べた。その結果、SCD1 投与により酸素消費量の増加が認められ、不飽和脂肪酸が褐色脂肪細胞のエネルギー代謝を抑制している可能性が示唆された。褐色脂肪細胞はアドレナリンや寒冷暴露などさまざまな刺激に応じて脱共役反応を活性化させ熱産生を行うため、通常状態での代謝反応を適度に抑制しているのかもしれない。今後さらに褐色脂肪細胞における不飽和脂肪酸の機能とエネルギー代謝の關係について詳細に解析し、褐色脂肪細胞を用いた新しい肥満治療法の開発を目指したい。

【今後の活動予定】

今後は、ひき続き加納博士や島田博士と連携し、分光光学的手法と生化学的手法を組み合わせた詳細な解析により、褐色脂肪細胞における不飽和脂肪酸の機能を明らかにする。また、ラマン分光イメージングによる解析において、代謝に重要な多糖類に関する興味深い知見も得ていることから、多角的な視点で褐色脂肪細胞の代謝調節機構の解明を目指す。さらに、褐色脂肪細胞の代謝を活性化する食物成分や薬剤などのスクリーニングも行っていきたい。研究資金は、かけはしの継続を希望する。また、科学研究費補助金やその他外部資金の獲得にも務める。