

トピックス

褐色脂肪細胞に特異的な遺伝子の検索

北海道大学大学院獣医学研究科生化学教室

松下由紀子, 野田 幸子, 入江由希子, 木村 和弘, 斉藤 昌之

1. 褐色脂肪細胞特異的な遺伝子の検索と脂肪酸結合蛋白質

p53欠失マウスの脂肪組織から分離した前駆脂肪細胞はそのまま *in vitro* で不死化するので、脂肪細胞株として樹立が容易である。われわれは、褐色脂肪細胞に特異的な遺伝子を網羅的に検索する手始めとして、同一のp53欠失マウスから分離・不死化した褐色脂肪細胞株HB2¹⁾と白色脂肪細胞株HWを用い、マクロアレイ法によって2,352遺伝子の発現プロファイル調べた²⁾。その結果、前駆HB2よりも分化HB2に高発現の418遺伝子と分化HWよりも分化HB2に高発現の261遺伝子が見出された。両者で重複する203遺伝子は分化HB2に特異的とな

はじめに

白色脂肪(WAT)は余剰のエネルギーを中性脂肪として貯蔵し、必要に応じて遊離脂肪酸を血中に放出する。一方、褐色脂肪(BAT)は遊離した脂肪酸を自らの細胞内で酸化分解し脱共役蛋白質(UCP1)を介してエネルギーを

消費するという全く逆の生理機能を持つ。このような特殊な生理機能を有する褐色脂肪細胞の増殖・分化にかかわる分子、およびUCP1とともに褐色脂肪細胞の機能発現を担う分子の同定は、個体のエネルギー代謝の改善、肥満の予防・改善にも寄与するものと思われる。

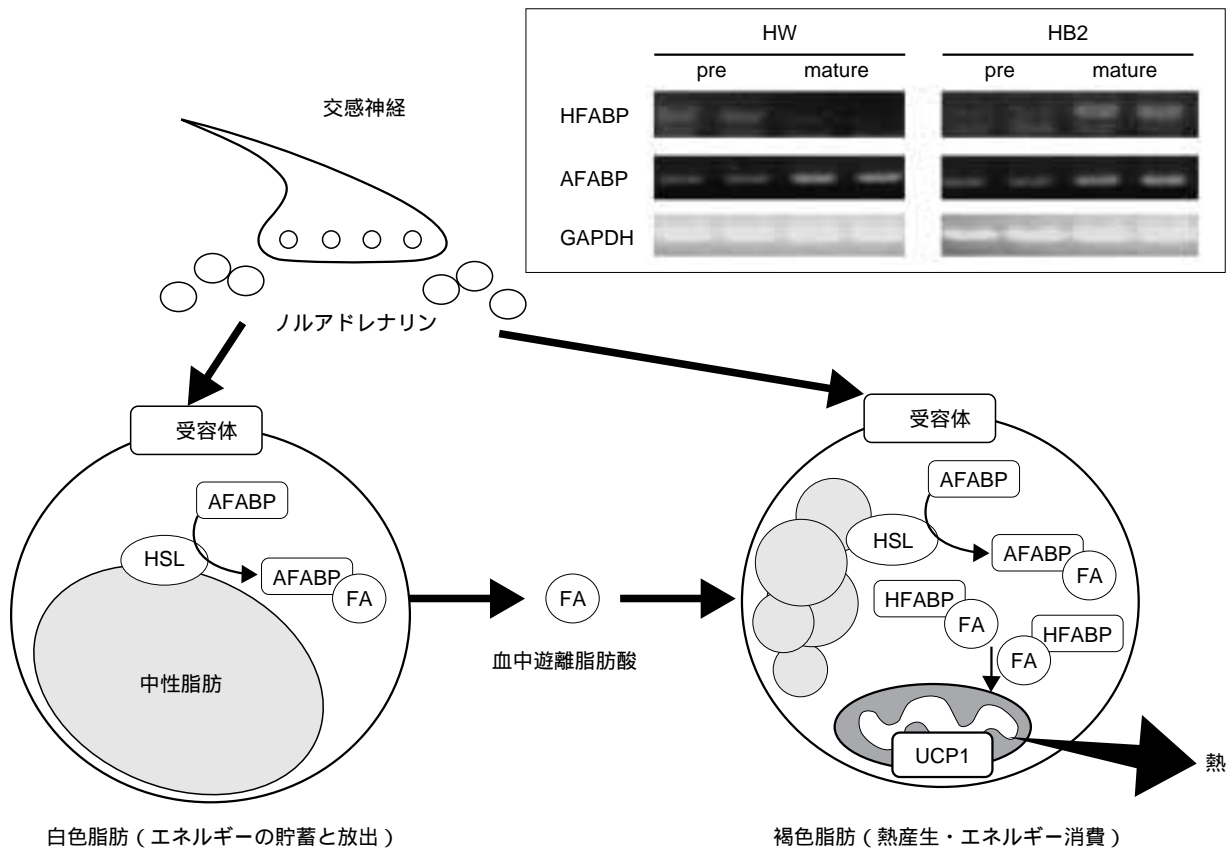


図1 白色脂肪からの脂肪動員および褐色脂肪による熱産生と脂肪酸結合蛋白質

すことができるが、これらには、UCP1をはじめとして血管内皮増殖因子(VEGF)や心筋型脂肪酸結合蛋白質(HFABP)などが含まれていた。

脂肪酸結合蛋白質には多数の組織特異的アイソフォームが存在する。脂肪細胞型脂肪酸結合蛋白質(AFABP, aP2)は代表的な脂肪分化マーカーとして有名であるが、われわれの検索でも分化したHB2とHW細胞で同程度に高い発現が認められた。一方、心筋型脂肪酸結合蛋白質(HFABP)はHB2とHW細胞で逆の発現パターンを示し、分化HB2細胞で最も強く発現していた(図1, 枠内)。HFABPがUCP1と同様にBATで発現し、寒冷暴露やノルアドレナリン刺激によって誘導されるという報告³⁾や、冬眠期の地上性リスのBATにおいてHFABPの発現が上昇するという報告⁴⁾と考えあわせると、われわれの結果は、HFABPがBATの生理機能において重要な役割を果たしていることを示している。最近、HFABP欠損マウスでは持続運動能力や骨格筋での脂肪酸利用が低下していることが見出され、HFABPが筋ミトコンドリアでの脂肪酸酸化に重要であることが示された⁵⁾。AFABPはホルモン感受性リパーゼ(HSL)と相互作用するので⁶⁾、HSLによって遊離した脂肪酸を細胞外に輸送・放出する役割が示唆されているが、HFABPは脂肪酸に対して高い親和性を持っているので、筋細胞や褐色脂肪細胞において脂肪酸を細胞内に保持し、酸化経路へ

と導く役割を担っていると考えられる(図1)。今後、酸化への入口であるミトコンドリア外膜の脂肪酸アシルCoAシンテターゼなどとの相互作用の可能性を含めて、HFABPの細胞内挙動の解析が必要である。

2. ほかの前駆褐色脂肪細胞特異的遺伝子

前駆褐色脂肪細胞に特異的な遺伝子についても、同様に前駆HB2>分化HB2, 前駆HB2>前駆HWで重複する19遺伝子を絞り込んだ。これには、T cell death associated gene 51(TDAG51)やCDK4などが含まれていた。Boeufらは、ジャンガリアンハムスターの白色と褐色の脂肪組織から単離した初代培養前駆脂肪細胞を用いて、遺伝子発現パターンを比較して、ほかの7つの前駆褐色脂肪細胞に特異的な遺伝子を報告している⁷⁾。これらの遺伝子は細胞接着や細胞骨格の構成に関与するものや転写・蛋白質合成にかかわるものであるが、なかでもNecdinは褐色脂肪細胞の増殖・分化への重要性が示唆されているpRbと類似の増殖抑制機能を有することが知られている。更に、pRbはわれわれが前駆HB2で同定したCDK4によってリン酸化されるので、これらの系が褐色脂肪細胞の増殖や初期分化の調節に関与している可能性があり、今後の研究展開が待たれる。

本稿で紹介した結果の一部は、生研

機構基礎研究推進事業(PROBRAIN)の支援によるものである。

文献

- 1) Irie Y, Asano A, Canas X, et al.: Immortal brown adipocytes from p-53-knockout mice: Differentiation and expression of uncoupling proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 255: 221-225.
- 2) 野田幸子, 入江由希子, 木村和弘ほか: エネルギー代謝と褐色脂肪細胞. *Pharma Medica* 2002, 20: 61-67.
- 3) Daikoku T, Shinohara Y, Shima A, et al.: Dramatic enhancement of the specific expression of the heart-type fatty acid binding protein in rat brown adipose tissue by cold exposure. *FEBS Letters* 1997, 410: 383-386.
- 4) Hittel D and Storey KB: Differential expression of adipose- and heart-type fatty acid binding proteins in hibernating ground squirrels. *Biochimica et Biophysica Acta* 2001, 1522: 238-243.
- 5) Binas B, Han XX, Erol E, et al.: A null mutation in H-FABP only partially inhibits skeletal muscle fatty acid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003, 285: E481-E489.
- 6) Shen WJ, Sridhar K, Bernlohr DA, et al.: Interaction of rat hormone-sensitive lipase with adipocyte lipid-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96: 5528-5532.
- 7) Boeuf S, Klingenspor M, van Hal NLW, et al.: Differential gene expression in white and brown pre-adipocytes. *Physiol Genomics* 2001, 7: 15-25.