

トピックス

UCP1は 3作動薬の抗肥満効果に必須である

北海道大学大学院獣医学研究科生化学教室

猪熊 健一, 岡松(小倉) 優子, 斉藤 昌之

1. UCP1は肥満に関係するか?

褐色脂肪に特異的に発現している脱共役タンパク質-1(UCP1)は、ミトコンドリア内膜に存在する特殊なプロトンチャンネルである。交感神経活動の亢進などによりUCP1が活性化すると基質酸化の過程で生じたプロトンの電気化学的ポテンシャルエネルギーはATP合成を伴わずに熱として消費・散逸されることから、UCP1はエネルギー消費の面から肥満対策を考える上でのターゲット分子の一つと考えられてきた。

UCP1が肥満の発症進展に一定の役割を果たしているとの考えは、以下のような事実に基づいている。1) 多くの肥満動物でUCP1と褐色脂肪の機能低下が起こっている^{1,2)}。2) 褐色脂肪のUCP1発現量を正常の1/3に低下させたマウスでは摂食量が同じでも体脂肪は2倍以上となる³⁾。3) 逆にUCP1を白色脂肪や骨格筋、肝臓に大量発現させた遺伝子改変マウスでは体脂肪が減少する⁴⁻⁶⁾。

ところが、UCP1を完全に欠損したマウスは寒冷不耐性ではあるが、肥満とはならないことが報告されて以来^{7,8)}、UCP1の役割については、UCP2やUCP3の関与と併せて再検討が必要となってきた。

一方、抗肥満薬として開発が進められている 3アドレナリン受容体作動

薬(以下 3作動薬)は、摂食量に影響を与えずにエネルギー消費を増加させ、体脂肪を減らす効果があることが知られている⁹⁾。我々は自発的多食による肥満誘導と 3作動薬の抗肥満効果に対するUCP1の関与について、UCP1欠損マウスを用いて検討を加えた。

2. UCP1欠損マウスは必ずしも肥満しやすいわけではない

UCP1欠損マウスを通常食あるいは高脂肪食で飼育しても肥満とはならず、むしろ野生型マウスより体重が低いという予想外の結果が報告された⁸⁾。

そこで、高脂肪食での強制的多食ではなく自発的多食条件であるカフェテリア食を与えて再検討した。野生型マウスにカフェテリア食(通常の市販固形飼料と数種類のビスケット)を与えると、普通食(固形飼料のみ)に比べて摂餌エネルギー量は1.5倍となり体重増加も大きく、10週間後には白色脂肪組織は約2倍となって明らかに肥満した。UCP1欠損マウスでも体重増加、白色脂肪重量、いずれも野生型マウスに比べてやや少ないものの、カフェテリア食によって同様の肥満が誘発された(図A~D)。

したがって、多食によって誘導される肥満がUCP1欠損によってさらに促進されることはなく、逆にUCP1の過剰発現マウスと同様に肥満しにくい傾

向が確認された。

この結果は、一見UCP1と肥満とは無関係であるかのようにも思えるが、急性寒冷暴露時の体温維持に対するUCP1の役割を考慮すると¹⁾、UCP1欠損マウスでは、体温維持のためによりエネルギー効率の悪いメカニズムが代償的に機能しており、そのために肥満にもならないと解釈することもできる⁸⁾。例えば、UCP1に相同なUCP2やUCP3の関与や、骨格筋での震え産熱や代謝亢進などが想定されるが、現在のところ直接証明されているわけではない。

3. UCP1欠損マウスでは 3作動薬の抗肥満効果が弱い

UCP1がなくとも肥満するわけではないとすると、体脂肪調節にUCP1は全く関与していないのであろうか?この点を検証するために、3作動薬の抗肥満効果をUCP1欠損マウスで検討した。

まず、UCP1欠損マウスに対する 3作動薬の急性効果について、CL316,243(CL)を単回投与して調べた。褐色脂肪組織(図E)や直腸の温度上昇、酸素消費量の増加、いずれも野生型に比べてUCP1欠損マウスでは著しく減弱していたが、白色脂肪からの脂肪動員を反映する血中遊離脂肪酸の上昇は、両マウスで差異はなかった(図F)。したがって、UCP1欠損マウスでは白色脂肪の反応性は正常であるが褐色脂肪での熱産生が起こらないことが確認できた。

そこで、前記のカフェテリア食によって肥満したマウスに 3作動薬を毎日与えてみると、野生型マウスでは体重増加が止まり、2週間後には白色脂肪組織量も普通食摂取マウスのレベルにまで減少した。この脂肪組織量の変化は、脂肪細胞サイズの減少によるも

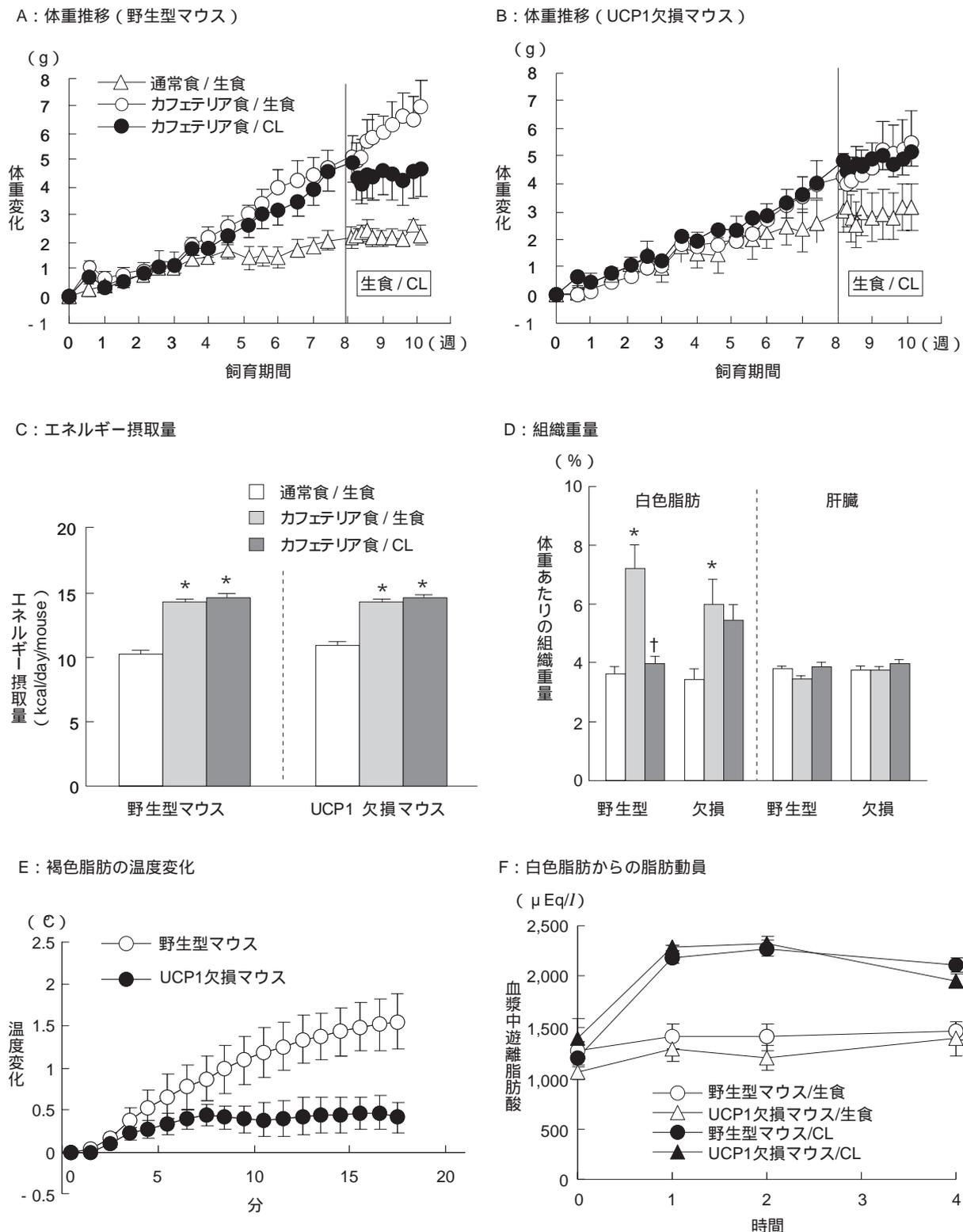


図 UCP1欠損マウスへのβ作動薬の効果

野生型およびUCP1欠損マウスにカフェテリア食を8週間与えた後に、CL316, 243 (CL, 0.1mg/kg/日)を2週間投与し、体重変化(A, B)およびCL投与期間中のエネルギー摂取量(C)と組織重量を測定した(D)。また、野生型およびUCP1欠損マウスにCLを単回投与し、褐色脂肪の温度変化(E)、血中脂肪酸濃度(F)を測定した。

*通常食/生食群で $p < 0.05$, †カフェテリア食/生食群で $p < 0.05$

のである。

一方, UCP1欠損マウスではCL投与によっても体重増加はほとんど影響を受けずに, 白色脂肪もごくわずかに減少しなかった(図1 A, B, D)。さらに, CL投与による各UCPアイソフォームの発現に対する影響について調べたところ, UCP1はこれまでの報告通り⁹⁾, 褐色脂肪や白色脂肪(鼠径部)では, 発現増強ならびに異所性の発現が確認された。脂肪組織や骨格筋のUCP2やUCP3発現量もUCP1欠損, 野性型共にある程度増減したが, 白色脂肪量の変化とは一定の対応関係は認められなかった。

これらの結果から, β 作動薬の抗肥満効果の大部分はUCP1を介したものであり, その他のUCPアイソフォームの関与は無視できる程度であると結論した。

4. UCP1の再評価を

このように, β 作動薬などによって白色脂肪の中性脂肪を分解しても, 遊離した脂肪酸をUCP1で消費してしまわない限りはいずれ再び取り込ま

れ, 結果的に体脂肪はほとんど減らないこととなる。このようなUCP1による脂肪酸エネルギーの消費には, もともと褐色脂肪に存在するものよりも白色脂肪に異所性に誘導されたものの寄与が大きいことが分かっている。さらに β 作動薬のみならず長期のレプチン処理による肥満軽減においても同様であるとの予備的成績も得られており, 改めて褐色脂肪に限定せずに体脂肪調節におけるUCP1の役割を再認識する必要がある。

文 献

- 1) Ricquier D, Bouillaud F: The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem* 2000, 345: 161-179.
- 2) Cannon B, Nedergaard J: Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004, 84: 277-359.
- 3) Lowell BB, S-Susulic V, Hamann A, et al.: Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature* 1993, 366: 740-742.
- 4) Kopecky J, Clarke G, Enerback S, et al.: Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 gene promoter prevents genetic obesity. *J Clin Invest* 1995, 96: 2914-2923.
- 5) Li B, Nolte LA, Ju JS, et al.: Skeletal muscle respiratory uncoupling prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Nature Med* 2000, 6: 1115-1120.
- 6) Ishigaki Y, Katagiri H, Yamada T, et al.: Dissipating excess energy stored in the liver is a potential treatment strategy for diabetes associated with obesity. *Diabetes* 2005, 54: 322-332.
- 7) Enerback S, Jacobsson A, Simpson EM, et al.: Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature* 1997, 387: 90-94.
- 8) Liu X, Rossmeisl M, McClaine J, et al.: Paradoxical resistance to diet-induced obesity in UCP1-deficient mice. *J Clin Invest* 2003, 111: 399-407.
- 9) Nagase I, Yoshida T, Kumamoto K, et al.: Expression of uncoupling protein in skeletal muscle and white fat of obese mice treated with thermogenic β -adrenergic agonist. *J Clin Invest* 1996, 97: 2898-2904.