

脱共役蛋白質 UCP1による熱産生の病態生理学的意義

学位論文内容の要旨

哺乳動物には白色脂肪と褐色脂肪の2種類の脂肪組織が存在する。白色脂肪は脂肪エネルギーを貯蔵し全身の要求に応じて脂肪酸として供給するのに対して、褐色脂肪は脂肪酸を自分自身で酸化分解し熱へと転換する。このように褐色脂肪は熱産生（エネルギー消費）の部位であるが、その機能を担う分子としてミトコンドリア特異的に発現する脱共役蛋白質 UCP1 が知られている。UCP1 の機能は、交感神経由来のノルアドレナリンの β 作用により活性化され、酸化的リン酸化を脱共役させることでエネルギーを熱に変換する。実際、動物が寒冷に暴露されると交感神経-褐色脂肪経路が活性化して体温が維持され、冬眠動物が覚醒する際の体温上昇にも褐色脂肪での熱産生が必須とされる。このように、寒冷環境下での体温調節に褐色脂肪が重要であることは広く認められている。しかしながら、UCP1 による熱産生が感染や炎症時に起こる発熱に寄与するのかわかり不明である。また、肥満や痩せなどのエネルギー代謝異常が近年社会的関心を集めているが、日常的环境下でのエネルギー消費とその自律的調節における UCP1 による熱産生の意義については不明な点が多い。そこで本研究では褐色脂肪—UCP1 の病態生理学的役割を明らかにするために、褐色脂肪を活性化する可能性がある二つの生理的因子、IL-1 β とレプチンに注目し、それらの作用における褐色脂肪—UCP1 の寄与について、UCP1 欠損マウスを用いて検討した。

第一章では、感染や炎症時の発熱メディエーターである IL-1 β 誘起性発熱における UCP1 の役割について検討した。野生型および UCP1 欠損マウスに IL-1 β を投与すると、いずれのマウスにおいても体温が上昇した。しかし、熱産生の指標である酸素消費量は変化しなかった。一方、IL-1 β 投与時の行動量を測定したところ、いずれのマウスにおいても強い行動抑制が起こっていた。運動（筋活動）はエネルギー消費の一成分であるため、行動量の変化が酸素消費量に強く影響しているのではないかと考え、行動量と酸素消費量の関係を調べたところ、両者には有意な相関があることが明らかとなった。そこで、その相関関係を基に、行動量の酸素消費量への影響を補正したところ、いずれのマウスでも IL-1 β 投与により同程度に熱産生が起こっていること

が判明した。つまり、IL-1 β の投与は、野生型および UCP1 欠損マウス、いずれにおいても熱産生の増大を介して体温の上昇に大きく寄与することが明らかとなった。したがって、感染や炎症時の IL-1 β を介する発熱には褐色脂肪の UCP1 による熱産生の寄与は低いと結論した。

第二章では、脂肪細胞から分泌されるホルモン、レプチンの体脂肪減少作用における UCP1 の役割について検討した。野生型マウスにレプチンを単回投与すると、摂食量は減少したが酸素消費量や褐色脂肪の活性に影響はなかった。一方、7 日間の慢性高レプチン血症により、野生型マウスでは摂食量を一致させた PF 群に比べて酸素消費量が増加し、褐色脂肪および白色脂肪での UCP1 発現が増加し、体脂肪が減少した。慢性高レプチン血症の効果は UCP1 欠損マウスでは認められなかった。これらの結果から、レプチンの慢性的な刺激が UCP1 依存的にエネルギー消費を増加させること、また、その増加がレプチンの体脂肪減少作用に寄与することが明らかになった。

一方、レプチンの摂食抑制作用は単回投与時には野生型マウスと UCP1 欠損マウスにおいて違いはなかったが、反復投与や慢性高レプチン血症においては、UCP1 欠損マウスに比べ野生型マウスで摂食抑制作用が大きかった。慢性高レプチン血症を誘導すると、白色脂肪において UCP1 が発現していたので、異なる方法で UCP1 異所性発現を誘導してレプチンの摂食抑制作用について調べた。野生型マウスに 3 日間の CL 投与を行ない白色脂肪に UCP1 を発現させると、やはりレプチン感受性が増加した。さらに、UCP1 欠損マウスの白色脂肪にアデノウイルスを用いて人為的に UCP1 を発現させても、レプチン感受性が増加した。これらの結果から、白色脂肪に異所性に UCP1 が発現することにより、レプチン感受性が増加することが明らかになった。

本研究により、UCP1 による熱産生は感染や炎症時の発熱にはほとんど寄与しないこと、一方レプチンの体脂肪減少作用においてはエネルギー消費の亢進作用に関与していることが明らかになった。さらに UCP1 はレプチン感受性の調節を介して摂食抑制作用にも関与すると考えられ、エネルギー消費作用に加えて UCP1 の新たな生理的役割が示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 木 村 和 弘
副 査 教 授 葉 原 芳 昭
副 査 准教授 寺 尾 晶
副 査 教 授 齊 藤 昌 之 (天使大学)

学位論文題名

脱共役蛋白質 UCP1による熱産生の病態生理学的意義

哺乳動物を寒冷に暴露すると交感神経機能が亢進し、褐色脂肪での脱共役蛋白質 UCP1 による熱産生を高めることが知られる。しかし、UCP1 による熱産生が感染や炎症時に起こる発熱や日常的環境下での自律的エネルギー消費に関与するかは不明であった。

博士論文提出者は、まず IL-1 β 誘起性発熱における UCP1 の役割について検討した。野生型および UCP1 欠損マウスのいずれにおいても IL-1 β の投与は体温を上昇させ、自発運動を抑制した。熱産生の指標である酸素消費量は IL-1 β 投与前後で変化しなかったが、運動量の酸素消費量への影響を補正したところ、IL-1 β 投与時には野生型のみならず UCP1 欠損マウスにおいても同程度に熱産生が増大することが示された。従って IL-1 β を介する発熱に UCP1 による熱産生の寄与は低いと結論された。

次に自律的エネルギー消費の調節因子レプチンの体脂肪減少作用における UCP1 の役割について検討した。野生型マウスに慢性高レプチン血症を誘導すると、褐色脂肪に加え白色脂肪での UCP1 発現が増加し、酸素消費量の増大、体脂肪の減少が観察された。しかし UCP1 欠損マウスではそれらの効果は認められなかった。また慢性高レプチン血症やレプチンを反復投与した場合、UCP1 欠損マウスに比べ野生型マウスでより強く摂食が抑制された。 β 3 作動薬の投与などにより白色脂肪に UCP1 を発現させても同様にレプチン感受性が高まった。従って UCP1 による熱産生はレプチンによるエネルギー消費の亢進に寄与し、さらに白色脂肪における UCP1 の発現はレプチン感受性の調節を介して摂食調節機構に関与するという UCP1 の新たな生理的役割が示唆された。

よって、審査委員一同は、上記博士論文提出者、岡松（小倉）優子氏の博士論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第6条の規定による本研究科の行う博士論文の審査等に合格と認めた。