

カロリー制限食がtype2免疫応答を介して 白色脂肪細胞の褐色化を促進する

Caloric restriction leads to browning of white adipose tissue through type 2 immune signaling.

Fabbiano S, et al. Cell Metab. 2016; 24: 434-46.

理化学研究所IMS代謝恒常性研究チーム¹⁾, 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科²⁾

窪田 哲也¹⁾²⁾ 窪田 直人¹⁾²⁾ 門脇 孝²⁾

Tetsuya Kubota

Naoto Kubota

Takashi Kadowaki

はじめに

白色脂肪組織でも寒冷刺激などにより、通常は発現しない熱産生を担う褐色脂肪細胞特異的な uncoupling protein 1 (UCP1) の発現が観察されるようになる。このような誘導型の褐色脂肪細胞はbeige(ベージュ)細胞と呼ばれ、白色脂肪組織の褐色化(browning)を促進し、生体内のエネルギー消費を増加させることにより、肥満やインスリン抵抗性を改善することが知られている。しかしながら、白色脂肪組織のbrowning調節機構については十分に解明されていない。著者らはカロリー制限食で認められる肥満や耐糖能改善メカニズムに、白色脂肪組織のbrowningが関与しているかどうか検討した。

結果

1. カロリー制限食は機能的なベージュ脂肪の発達を促進する

40%カロリー制限食では鼠蹊部皮下脂肪(ingSAT)や精巣上体周囲脂肪組織(pgVAT)での脂肪細胞の小型化と組織重量の低下を認め、糖取り込みが増加していた。これらの脂肪組織の変化が白色脂肪組織のbrowningによって起こっているかどうかを明らかにするために、browningのマーカであるUCP1, PGC1 α , Prdm16, PPAR γ の発現を検討したところ、ingSATで著明に増加した。これと一致してUCP1陽性細胞数と蛋白発現も増加していた。このことからカロリー制限食が白色脂肪組織のbrowningを促進することが明らかとなった。また経時的変化を検討したところカロリー制限食の開始1週間目からbrowningが認められ、4週目で最

も高いレベルに到達し、その後通常食に戻しても5週間browningした細胞を認めた。さらに交感神経活性化剤であるインプロテレノールで刺激したところカロリー制限食では酸素消費量と脂肪分解が有意に増加した。同様に寒冷刺激実験を行ったところ通常食マウスでは体温が低下したが、カロリー制限食マウスでは低下することなく体温が維持された。以上よりカロリー制限食により新しく発達したベージュ脂肪が機能的に活性化されることが明らかとなった。

2. カロリー制限食は、thermoneutrality時でも非肥満・肥満モデルマウスにおいてbrowningを誘導する

自然放熱のないthermoneutrality(30°C)時でもカロリー制限食によってbrowningが起こるかどうか検討したところ、カロリー制限食により体重減少や耐糖能改善を認めるとともに、寒冷刺激時においても体温が維持されていた。実際、ingSATやpgVAT量の減少とbrowningに関連する遺伝子マーカーの発現上昇を認めた。さらに肥満モデルマウスでも非肥満モデルマウスと同様の結果を認め、protein-richな20%カロリー制限食でも同様の結果が得られたことから、エネルギー制限食によって一般的に認められる現象であることが明らかとなった。

3. カロリー制限食はtype2免疫反応を増強する

カロリー制限食によるbrowningのメカニズムを明らかにするために、ingSATやpgVATのIL-4, IL-5, IL-13の濃度を測定したところ、カロリー制限食によりこれらのサイトカインが有意に増加した。好酸球やtype2サイトカインはカテコラミン生合成の律速酵素であるチロシンハイドロ