

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	食事誘導性の褐色脂肪組織熱産生におけるエネルギー基質利用・基質選択性の制御メカニズムの解明				
研究組織	代表者	所属・職名	食品栄養科学部・准教授	氏名	細岡 哲也
	研究分担者	所属・職名	神戸大学大学院医学研究科・准教授	氏名	篠原 正和
		所属・職名	徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野・教授	氏名	阪上 浩
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	食品栄養科学部・准教授	氏名	細岡 哲也

講演題目	褐色脂肪組織熱産生におけるエネルギー基質利用の制御メカニズムの解明
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>ヒト成人における褐色脂肪組織の存在が証明されるとともに、褐色脂肪組織の機能低下が肥満や糖尿病などの生活習慣病と関連することが示され大きな注目を集めている。褐色脂肪組織が熱産生を行う際には、脂肪酸やグルコース、分岐鎖アミノ酸などのエネルギー基質が利用されるが、褐色脂肪組織熱産生におけるこれらのエネルギー基質利用と基質選択性の詳細なメカニズムは不明である。インスリンは特に摂食後において、インスリン標的組織におけるグルコースや脂肪酸、アミノ酸の代謝等、生理的に非常に多くの局面で重要な役割を担うことが知られているが、褐色脂肪組織熱産生のエネルギー基質利用における褐色脂肪組織インスリンシグナルの意義とメカニズムについては不明である。</p> <p>我々は、インスリンによる代謝作用の発現に中心的な役割を担う分子PDK1の褐色脂肪組織特異的ノックアウトマウス（B-PDK1KO）を作成し機能解析を行った。B-PDK1KOマウスの褐色脂肪組織は対照マウスと比べて濃い色調を呈し、重量は約半分に低下した。組織学的解析において、対照マウスにおいて観察される褐色脂肪細胞内の多房性脂肪滴が、B-PDK1KOマウスにおいて著明に減少した。B-PDK1KOマウスは対照マウスと比べ、寒冷環境下において著明な体温低下を示したことから、褐色脂肪組織におけるPDK1経路は褐色脂肪組織の熱産生に重要であることが明らかとなった。一方、電子顕微鏡による観察において、B-PDK1KOマウスの褐色脂肪細胞内のミトコンドリアの数や形態に異常は認められなかった。また、B-PDK1KOマウスと対照マウスの褐色脂肪組織において、ミトコンドリア電子伝達系遺伝子や褐色脂肪組織の熱産生・機能に関わる遺伝子の発現量に差は認められなかった。そこで我々は、寒冷環境におけるB-PDK1KOマウスの褐色脂肪組織を用いたメタボローム解析を行った。対照マウスと比べ、B-PDK1KOマウスの褐色脂肪組織において、熱産生に重要な代謝物の低下が認められた。すなわち、褐色脂肪組織におけるPDK1を介するインスリンシグナルは、熱産生に必要なエネルギー基質の供給を制御することにより褐色脂肪組織熱産生に重要な役割を担うことが明らかとなった。</p>