

ミトコンドリア機能異常における脂肪組織の基礎病理

上田 千恵子 (筑波大学 生物学類) 指導教員: 中田 和人 (筑波大学 生命環境系)

背景・目的

ミトコンドリアは外膜と内膜の二重の生体膜によって構成される細胞小器官であり、内膜の内側にあたるマトリクスには独自のゲノムであるミトコンドリア DNA (mtDNA) が細胞あたり数百~数千コピー含有されている。ミトコンドリアの主な機能は酸化リン酸化反応によって生体内で必要な大部分の ATP を産生することである。また、ミトコンドリアの内膜に存在する脱共役タンパク質 (uncoupling protein, UCP) は ATP 産生に寄与する酸化リン酸化反応を脱共役させる。その結果、脂肪酸やグルコースの酸化分解で生じたエネルギーは直接熱へと変換され、糖脂質代謝及び体温の恒常性に貢献する。

UCP ファミリーとして、熱産生部位である褐色脂肪組織 (brown adipose tissue, BAT) に特異的に発現する UCP1 のほかに、白色脂肪組織 (white adipose tissue, WAT) や骨格筋など全身に幅広く存在する UCP2 などが知られている。BAT はミトコンドリアを豊富に含有するため、ミトコンドリアのシトクロムの色により褐色を呈しており、身体の限られた部位に、それもごくわずかしかな存在しない。ミトコンドリア内膜に存在する UCP1 は交感神経が分泌するノルアドレナリンにより活性化され、遊離脂肪酸を熱に変化させる。このため、BAT の機能は、単に体温調節のための発熱だけでなく、脂肪を熱として散逸するエネルギー消費をも担っていることになる。このような脂肪代謝が破綻すると、肥満や生活習慣病が誘発されることが知られている。現在、肥満や生活習慣病の管理・治療のターゲットとして BAT や WAT の生理機能やそれらの連携などが注目されているが、未だに不明な点が多く残されている。

興味深いことに、WAT に存在する白色脂肪細胞は、寒冷刺激や $\beta 3$ アドレナリン受容体アゴニストの投与により、白色から淡い褐色に変化し、UCP1 を発現して熱産生するようになることが知られている (この変化は褐色化と呼ばれている)。逆に、BAT は、肥満や加齢によって褐色脂肪細胞内に脂肪滴が蓄積し、褐色から白色に変化し、熱産生能が低下することが知られている (この過程は白色化と呼ばれている)。このような BAT 及び WAT の機能的な可塑性 (褐色化と白色化) は熱産生や糖脂質の代謝に大きな影響を及ぼすと予想されている。そこで本研究は、BAT 及び WAT の機能的な可塑性にミトコンドリアの機能が重要であることを作業仮説として、ミトコンドリアのエネルギー産生不全が BAT 及び WAT の機能および細胞特性にどのような影響を与えるかを調べることにした。

方法

本研究では、ミトコンドリア機能異常を呈する BAT 及び WAT を以下に挙げる 3 種のモデルマウス群から得ることとした。

- 1) mito-mice Δ : 大規模欠失突然変異型 mtDNA (Δ mtDNA) と野生型 mtDNA を共に有するマウスであり、 Δ mtDNA の蓄積によってミトコンドリアのエネルギー産生不全が誘導され

る。本研究では Δ mtDNA を 0%~89.8% 含有するマウスを用いた。

- 2) db/db mtND6^M: 糖尿病を発症する核ゲノム背景 (db/db) を有し、mtDNA の *ND6* 遺伝子に点突然変異を有した変異型 mtDNA (mtND6^M) のみを全身性に有するマウスであり、軽度のミトコンドリアのエネルギー産生不全と活性酸素種の漏出が誘導される。糖尿病を発症しない核ゲノム背景 (db/+) を有し、mtND6^M を含有するマウスをコントロールとして用いた。

- 3) db/db mtCOI^M: 糖尿病を発症する核ゲノム背景 (db/db) を有し、mtDNA の *COI* 遺伝子に点突然変異を有した変異型 mtDNA (mtCOI^M) のみを全身性に有するマウスであり、軽度のミトコンドリアのエネルギー産生不全が誘導される。糖尿病を発症しない核ゲノム背景 (db/+) を有し、mtCOI^M を含有するマウスをコントロールとして用いた。

*また、2) と 3) のモデルマウス群において、糖尿病を発症する核ゲノム背景 (db/db) を有し、野生型 mtDNA のみを含有するマウス (db/db mtWT) と、糖尿病を発症しない核ゲノム背景 (db/+) を有し、野生型 mtDNA のみを含有するマウス (db/+ mtWT) を、正常コントロールとしてそれぞれ用いた。

本実験では、マウス群の体重と体温を測定し、熱産生機能及び抗肥満機能を評価した。次に、肩甲骨上の BAT 及び生殖腺周囲にある WAT を摘出し、パラフィンに包埋した。その後、パラフィン切片を作製し、HE 染色と UCP1 抗体を用いた免疫染色を行い、BAT 及び WAT を構成する褐色脂肪細胞ならびに白色脂肪細胞の機能形態学的な変化を観察した。

結果

詳細な結果については発表会にて報告予定である。