

# Neither fat nor flesh

分化

## 脂身でもなければ肉でもない

Barbara Cannon & Jan Nedergaard

哺乳類では、白色脂肪組織が脂肪を蓄積し、褐色脂肪組織が脂肪の燃焼を行う。褐色脂肪細胞と筋細胞の起源が共通であることは、褐色脂肪細胞の特異な機能を説明する助けとなりそうだ。

Nature Vol.454 (947-948) / 21 August 2008

スイスの博物学者コンラッド・ゲスナーは、1551年に褐色脂肪組織を初めて記載報告した<sup>1</sup>際、それは「脂身でもなければ肉でもなく [*nec pinguitudo, nec caro*」、その中間のもの」だったと述べている。それからおよそ450年後、Tseng たち<sup>2</sup>と Seale たち<sup>3</sup>はそれぞれ、*Nature* 2008年8月21日号のp.1000とp.961で、褐色脂肪細胞と白色脂肪細胞が実はまったく別物であることを示す、説得力のある証拠を提示した。つまり、褐色脂肪細胞の起源に関するゲスナーの予想は当たっていたのだ。褐色脂肪細胞は肉（筋肉）ではないが、これまで考えられていたよりも肉に近かったのだ。

褐色脂肪細胞と白色脂肪細胞は別々の組織を形成するが、混在することもある。白色脂肪組織は肥満と関係しているため悪者扱いされることが多いが、一方で褐色脂肪組織は好意的に扱われている。褐色脂肪組織は、細胞内で燃焼を担うミトコンドリアを多数含んでおり、UCP1というタンパク質を特異的に発現している。褐色脂肪組織は、UCP1の働きによって、摂取した脂肪や蓄積している脂肪を燃焼して熱を生成し、動物の体温を保持し、また体形をスリムに保っている。つい最近まで、ヒトでは褐色脂肪は新生児にしかないと考えられていた。しかし、成人、もしくは少なくとも大部分の成人にも、代謝的に活性な褐色脂肪があることを示す証拠が次々と提出された<sup>4</sup>。そうしたことから、褐色脂肪細胞の形成過程について明らかにしようと、各方面から注目が集まっている。この過程を模倣できれば、肥満の治療に役立つ可能性があるからだ。

発生初期の白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞は一見、区別がつかない。これまで、発生が進むにしたがっ

てどちらの細胞も脂肪を蓄積していくことから、両者の起源は共通だと考えられていた。しかし Tseng たちは<sup>2</sup>、褐色脂肪細胞は見た目は白色脂肪細胞に似ているが、発生の起源やたどる運命は異なっていることを明らかにした。

Tseng たちは、外部からのシグナルに対する脂肪細胞前駆体の反応が、組織の発生起源の違い（褐色脂肪か白色脂肪か）によって異なることを見つけた。こうした外部からの分子シグナルの一群として、骨形成タンパク質（BMP）類がある。例えば BMP2 と BMP4 は、白色脂肪細胞の発生を促進する。今回 Tseng たちは、同じく BMP ファミリーの BMP7 という別の分子が単独で、褐色脂肪細胞前駆体の成熟細胞への発生を促進することを見つけた。2種類の脂肪細胞の違いはどうか、褐色脂肪細胞前駆体のみが、外部からのシグナルを、成熟した褐色脂肪細胞に至る細胞内シグナル伝達経路へ伝えられることに関係しているらしい。実際、*Bmp7* 遺伝子を欠損している動物は、褐色脂肪を適正に発生させることができない<sup>2</sup>。

Seale たち<sup>3</sup>は、白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞が、発生初期の胚で別々の種類の前駆細胞から発生することを示し、両者が別物であることを裏づけている。Seale たちは、筋発生に関与する遺伝子 *Myf5* の発現を調べ、いくつかの段階で筋細胞になる能力を備えた細胞すべてについて、その運命を追った。すると予想どおり、筋細胞は筋前駆細胞から生じるが、意外なことに、そこから褐色脂肪細胞も生じることがわかった。ただし白色脂肪細胞は生じなかった。

そこで、褐色脂肪細胞の発生過程には、筋肉になるか褐色脂肪になるかの細胞運命がまだ決まってい

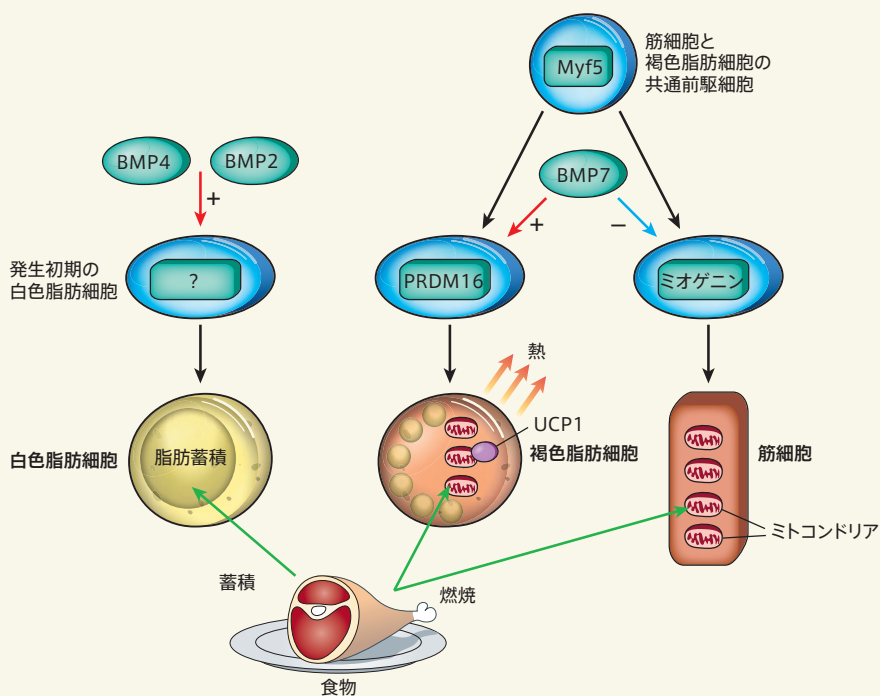


図1 脂肪細胞の発生起源に関する修正版モデル。白色脂肪細胞は食物由来のエネルギーを大きな脂肪滴内に蓄積して後で用いる（用いられないこともある）。BMP2やBMP4といった特定の発生シグナルによって、初期段階の白色脂肪細胞は成熟した脂肪細胞へと分化誘導される。これに対して褐色脂肪細胞は、やはり食物エネルギーを取り込むが、UCP1タンパク質の働きによって、それをミトコンドリア内で使い切る。今回、褐色脂肪細胞は筋細胞と共通の前駆細胞をもつことが明らかとなった。こうした前駆細胞のうち、BMP7に制御される細胞など一部ものは、PRDM16を発現するように誘導される<sup>2</sup>。PRDM16は転写因子の一種で、こうした細胞を、褐色脂肪細胞へ発生する経路に入るように運命づける<sup>3</sup>。PRDM16がないと、おそらくミオゲニンの働きによって、前駆細胞は筋細胞へと発生する。筋細胞にも多数のミトコンドリアが含まれており、実際の運動にエネルギーを消費している。

ない分岐点が存在しており、その分岐点には白色脂肪細胞になる選択肢はないのだと考えられる。Sealeたち<sup>3,5</sup>は、遺伝子転写調節因子PRDM16が、前駆細胞が褐色脂肪細胞になる運命を決定づけることを見いだした。この因子がないと、前駆細胞は筋肉になり、この因子の発現が増大すると前駆細胞は褐色脂肪細胞になる。

同じような因子が、筋細胞になる運命も決めているのだろうか。答えはイエスである。タンパク質ミオゲニンを欠損したマウスは、筋肉が形成されず、出生後すぐに死んでしまう<sup>6</sup>。実際、そうしたマウスでは、筋肉が発達すべき体の部分に褐色脂肪がみられる。こうしたことから、筋細胞と褐色脂肪細胞の共通前駆細胞は、完全な筋形成促進シグナルを受け取らないと褐色脂肪細胞になり、褐色脂肪細胞になるための完全なシグナルを受け取らないと筋細胞になると考えられる（図1）。

Sealeたちは、前駆細胞が筋細胞と共通である標準的な褐色脂肪細胞のほかに、白色脂肪細胞にもっと近縁と思われる褐色脂肪細胞が存在していることも見つけた。このことは、白色脂肪組織が大部分を占める脂肪組織では、褐色脂肪細胞に似た細胞の形成を促すことが可能なことを意味している。白色脂肪細胞から褐色脂肪細胞への転換が本当に起こっているのか、それとも、白色脂肪細胞のようにみえる褐色脂肪細胞の一部が活性化されて分裂し、「褐色脂肪細胞」の特徴を示すようになるのかどうかは、不明である。しかし、Sealeたち<sup>3</sup>は1つの点を明らかにしている。つまり、こうした褐色脂肪様の細胞は、筋細胞に近い褐色脂肪細胞とは異なっているということだ。褐色脂肪様の細胞は決してMyf5を発現することはなく、PRDM16の発現にตอบสนองして分化することもないのである。

褐色脂肪細胞と筋細胞が共通の発生起源をもつ

という、今回の意外な発見によって、これまでのバラバラで奇妙な一連の観察結果の謎が解き明かされた。発生のごく初期の未分化な褐色脂肪細胞に含まれているメッセンジャー RNA (mRNA) は、Myf5 やミオシンなど、筋肉に通常みられるタンパク質のものである<sup>7</sup>。しかし、これらの細胞が分化を始めるにつれて、こうしたタンパク質の mRNA はしだいに消失していく。また別の研究では既に、胚発生の初期に特定の細胞が筋肉と褐色脂肪のどちらも生じることが指摘されていた<sup>8</sup>。しかし、この発生段階では白色脂肪細胞がまだ形成されておらず、当時、白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の起源が本質的に違うことを証明できなかった。Seale たちは今回、これを明確にしたのである。

褐色脂肪細胞でみられるタンパク質の多く、とりわけ、血液からの脂肪取り込みや細胞内脂肪輸送、ミトコンドリアの脂肪燃焼にかかわるタンパク質は、白色脂肪細胞よりも筋肉でみられるタンパク質に近い。そのため、考えれば考えるほど、筋細胞と褐色脂肪細胞が非常に近縁だとすれば納得がいく。ひょっとすると我々はもう、褐色脂肪細胞を、白色脂肪細胞の仲間としてではなく、「脂肪筋細胞 (adipomyocyte)」、すなわち脂肪を蓄えた筋細

胞の一種だとみなすべきなのかもしれない。

褐色脂肪細胞の発生起源を知る手がかりに特に注目が集まっているのは、この細胞が脂肪を燃焼させるからである。しかし、科学研究にありがちなことだが、新しい手がかりが得られるとまた新しい疑問が出てくるものである。褐色脂肪細胞前駆体の近傍における BMP7 の存在を決定づけているものは何なのだろうか。また、PRDM16 の発現を決定づけ、それによって褐色脂肪細胞と筋細胞の共通前駆細胞の運命が「脂身でもなければ肉でもなく、その中間のもの」になるよう決めているのは、いったいどんな分子スイッチなのだろうか。これらの疑問が解決されれば、褐色脂肪細胞系列を肥満予防法に生かすという究極のゴールに、一歩近づくことができるだろう。 ■

Barbara Cannon & Jan Nedergaard、ストックホルム大学 (スウェーデン)

1. Gessner, K. *Conradi Gesneri medici Tigurine Historiae Animalium Lib. I de Quadripedibus uiuiparis* 842 (1551).
2. Tseng, Y.-H. et al. *Nature* **454**, 1000-1004 (2008).
3. Seale, P. et al. *Nature* **454**, 961-967 (2008).
4. Nedergaard, J., Bengtsson, T. & Cannon, B. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **293**, E444-E452 (2007).
5. Seale, P. et al. *Cell Metab.* **6**, 38-54 (2007).
6. Hasty, P. et al. *Nature* **364**, 501-506 (1993).
7. Timmons, J. A. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 4401-4406 (2007).
8. Atit, R. et al. *Dev. Biol.* **296**, 164-176 (2006).