

褐色脂肪組織の熱産生におけるグルカゴンの役割の解明 —グルカゴン遺伝子欠損マウスの解析—

大学院医学系研究科

医科学専攻修士課程 健康・スポーツ医学分野

修士課程 2年 木下 佳大

指導教員 押田 芳治

【背景及び目的】

褐色脂肪組織(BAT)は熱産生を主な役割とし、体温の維持に機能する。近年、 ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography を用いた画像診断法によって成人にも活性をもつBATの存在が確認され、肥満治療の新たな標的として注目を集めている。BATのミトコンドリア内膜には脱共役タンパク質1 (UCP1) が多く発現し、酸化リン酸化を脱共役することでエネルギーを熱として散逸する。寒冷時および摂食時には交感神経が活性化し、BATの β アドレナリン受容体 (AR) を介してUCP1が活性化し熱産生が生じる。膵 α 細胞より分泌されるグルカゴンは、肝臓におけるグリコーゲン分解と糖産生を促進してブドウ糖放出を増加させることにより血糖維持に重要な役割を果たす。これまで、急性寒冷暴露時にヒトおよびラットでグルカゴン分泌の上昇がみられることや、外因性グルカゴンがラットのBAT熱産生を亢進することなどが報告されているが、内因性グルカゴンにおけるBAT機能調節への寄与は明らかとなっていない。そこで、我々はグルカゴン遺伝子ノックアウトマウス(GCGKO)を用いて、エネルギー代謝及びBAT機能の解析を行った。

【方法】

GCGKO群および対照群に急性寒冷暴露(4℃)を行い、深部体温および体重変化を測定した。寒冷時および β 3-ARアゴニストCL-316,243 (CL) 投与時の酸素消費量(VO_2)と活動量を小動物総合モニタリングシステム(CLAMS)を用いて測定した。通常温度下および寒冷暴露後のBATよりRNAを抽出し、RT-qPCR法により熱産生関連遺伝子発現を解析した。グルカゴン投与実験では、グルカゴン(1mg/kg)およびその対照として生理食塩水の投与を行った。短期投与実験では12時間毎に計3回投与し、BAT遺伝子発現を解析した。長期投与実

験では1日1回2週間の投与を行い、その後寒冷暴露時の深部体温およびCL投与時の VO_2 を測定した。

【結果】

急性寒冷暴露により、深部体温はGCGKO群において顕著に低下し、また寒冷に伴う体重減少も有意に減弱していた。寒冷時における VO_2 は、対照群と比較してGCGKO群は有意に低値を示した。活動量は両群間で差をみとめなかった。CL投与により両群で VO_2 が増大したが、対照群と比較してGCGKO群は VO_2 増加が有意に低かった。GCGKO群は通常温度下においてBATのUCP1遺伝子発現が有意に低下していた。急性寒冷暴露により、両群においてUCP1およびその発現を調節するDIO2、PGC1 α 遺伝子発現の上昇がみられたが、GCGKO群はこれらの熱産生関連遺伝子の発現が対照群と比較して有意に低値を示した。GCGKO群において、グルカゴンの短期投与によりUCP1遺伝子発現が有意に上昇した。また、長期グルカゴン投与によりGCGKO群において寒冷時の深部体温が維持される傾向を示した。さらに、CL投与時の VO_2 がグルカゴン投与により有意に上昇した。

【考察】

本研究により、グルカゴン作用欠損動物であるGCGKOは寒冷不耐性を示し、BAT熱産生能が低下していることが明らかになった。GCGKOにグルカゴン投与を行うとこれらに改善がみられたことから、グルカゴンはBAT機能調節において重要な役割を果たすことが示された。

【結語】

内因性グルカゴンは褐色脂肪組織における熱産生を調節する。