

■研究・実践の課題（テーマ）

褐色脂肪細胞熱産生機構における乳酸の影響

■主任研究者 早戸亮太郎

■共同研究者 日暮陽子、松本貴哉

■研究・実践の目的、方法、結果、考察や提案等の概要

【研修目的】

生体は寒冷曝露により交感神経活動を亢進する。交感神経から放出されたノルアドレナリンを、褐色脂肪細胞が受容することで熱を産生する。その際、細胞内の中性脂肪をエネルギー源として熱を産生するため、褐色脂肪細胞の活性化は細胞内脂肪量の減少に寄与することができる。このことから、褐色脂肪細胞の働きを高めることが肥満の予防や治療につながると考えられているが、褐色脂肪細胞が熱産生をどのように制御しているのか、詳細は明らかにされていない。これまでの研究により、骨格筋の挙動が褐色脂肪細胞の熱産生を促進する可能性が示唆されている。そこで私たちは、骨格筋の動きだけでなく骨格筋から生成される代謝産物も褐色脂肪細胞に影響を与えているのではないかと考えた。骨格筋から生成される乳酸が褐色脂肪細胞による熱産生にどのように影響しているかを熱産生の指標として用いられる細胞内 Ca^{2+} 濃度を測定することで、その可能性を検討した。

【方法】

マウス肩甲骨間から摘出した褐色脂肪細胞を初代培養し、 Ca^{2+} 蛍光指示薬である fura-2 を負荷した。その後、蛍光顕微鏡を用いて細胞内 Ca^{2+} 濃度変化を経時的に測定した。その際、乳酸や乳酸受容体 HCA1 の活性剤 DHBA を投与し、その影響を調べた。また、RT-PCR 法および Western Blotting 法を用いて受容体やチャネルなどの mRNA およびタンパク発現の有無を確認した。

【結果・考察】

RT-PCR 法および Western Blotting 法により、マウス褐色脂肪細胞は HCA1 受容体を発現することが明らかとなった。また、褐色脂肪細胞における細胞外からの Ca^{2+} 流入は、乳酸投与により抑制されることが明らかとなった。この抑制効果は、乳酸だけでなく HCA1 作動薬である DHBA の投与でも同様に確認された。この反応から、乳酸が HCA1 を介して細胞外からの Ca^{2+} 流入を阻害し、熱産生を抑制していることが示唆される。以上の結果は、骨格筋で産生された乳酸が、運動時の過剰な体温上昇を抑制するために、褐色脂肪細胞の熱産生を負に制御するシグナルとして機能している可能性を示唆している。