

論文名：

Gamma-Aminobutyric Acid Signaling in Brown Adipose Tissue Promotes Systemic Metabolic Derangement in Obesity.

(褐色脂肪組織における γ -アミノ酪酸 (GABA) シグナルは肥満における代謝障害を促進する)

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 池上 龍太郎

<背景・目的>

褐色脂肪組織は主に乳幼児に存在する熱産生器官として認識されてきたが、成人にも存在し、全身の代謝を制御する可能性を秘めた臓器であることがわかってきた。褐色脂肪組織は交感神経により機能が正に制御されているが、その他の神経伝達物質の役割については殆どわかっていない。そこで我々は本研究において、褐色脂肪組織における他の神経伝達物質の役割について検討することとした。

<方法・結果>

C57BL/6Ncr (野生型) マウスに高脂肪食を与え、褐色脂肪組織を用いてメタボローム解析を行ったところ、様々な神経伝達物質の中で Gamma-aminobutyric acid(GABA)のみ濃度が上昇していた。また、褐色脂肪細胞には GABA-B 受容体が優位に発現し、肥満ストレスに伴い細胞膜上の GABA-B 受容体の発現が上昇することがわかった。肥満モデルにおける GABA/GABA-B 受容体を介したシグナルの意義を検討するために、GABA を飲水投与し GABA 過剰モデルを作製した。GABA 過剰モデルでは肥満に伴う褐色脂肪組織の白色化がさらに増悪し、Uncoupling protein1 (UCP-1)の発現が低下した。電子顕微鏡を用いた検討の結果、ミトコンドリアの形態異常が増悪することもわかった。これらのマウスではコントロール群に比べ、熱産生能の低下と全身の糖利用障害を認め、褐色脂肪不全が増悪していると考えられた。

次に、GABA-B 受容体機能欠損モデルの解析を行った。GABA-B1 受容体ヘテロ欠損マウス (*Gabbr1*-KO マウス) に高脂肪食を与え、表現型の検討を行った。*Gabbr1*-KO マウスでは、褐色脂肪の白色化が抑制され、UCP-1 の発現やミトコンドリアの形状が維持された。また、これらのマウスでは耐糖能異常の改善を認めた。さらに、野生型肥満モデルマウスの褐色脂肪に GABA-B 受容体阻害薬を注射したモデルの検討を行った結果、これらのマウスでは、*Gabbr1*-KO マウスと同様に褐色脂肪の白色化が抑制され、全身の耐糖能異常の改善を認めた。In vitro の系において分化褐色脂肪細胞に GABA を添加したところ、ミトコンドリアの活性酸素(mitoROS)レベルが上昇し、GABA-B 受容体阻害薬により mitoROS の低下を認めた。GABA-B 受容体の活性化により細胞内 Ca^{2+} レベルが上昇すること、また、細胞内で上昇した Ca^{2+} は Mitochondrial calcium uniporter (MCU)を介してミトコンドリア内に流入することが報告されている。ミトコンドリア内

【別紙2】

の Ca^{2+} はミトコンドリアの恒常性維持に重要であるものの、 Ca^{2+} レベルの過度な上昇は mitoROS レベルを上昇させ、ミトコンドリア機能不全を惹起することがわかっている。褐色脂肪細胞に GABA を添加するとミトコンドリアの Ca^{2+} (mito Ca^{2+}) と mitoROS レベルが上昇し、MCU 阻害薬によりいずれのレベルも低下することがわかった。以上から、GABA/GABA-B1 受容体-細胞内 Ca^{2+} 上昇-mito Ca^{2+} /mitoROS という経路によりミトコンドリア不全が生じ、褐色脂肪細胞が機能不全に陥る可能性が強く示唆された。さらに、In vitro の系で検討を行った結果、GABA-B 受容体は低酸素刺激により細胞質から細胞膜上へ translocation することが示された。さらに、Camilla Scheele (Copenhagen 大学, デンマーク) のグループと共同研究を行い、ヒトの褐色脂肪を用いた検討を行った結果、UCP-1 の発現が低いヒト褐色脂肪組織で GABA-B 受容体の発現が有意に上昇することがわかった。ヒト褐色脂肪組織においても、GABA-B 受容体を介したシグナルにより褐色脂肪不全が促進されている可能性が示唆された。

<結論>

本研究により、肥満ストレス下では GABA/GABA-B1 受容体シグナルの過剰な活性化により褐色脂肪の白色化と機能不全が生じることが明らかとなった。褐色脂肪細胞における GABA-B1 受容体シグナルは、下流における Ca^{2+} 過負荷を介してミトコンドリア障害を誘導することがそのメカニズムと考えられる。褐色脂肪における GABA-B 受容体シグナルの抑制は新しい肥満治療法を開発につながる可能性がある。