

## 4. エネルギー代謝調節機構—UCP を中心に

齊藤 昌之\*

生体丸ごとのエネルギー出納は、体内エネルギーの過不足に基づく信号が中枢（視床下部）に伝わり、エネルギー摂取（摂食行動）と消費が連動して自動調節されることによって維持されており、この自動調節機構が破綻すると肥満となる。たとえば、自発的に多食を続けると適応的にエネルギー消費が増加し、逆に絶食下では減少する。大部分の肥満動物ではエネルギー消費が低下しており、摂食を正常動物と同量に制限しても肥満を解消できない。このようなエネルギー消費の自律的調節に関与する有力な候補分子の一つが、ミトコンドリア脱共役蛋白質（**uncoupling protein ; UCP**）である。

UCP はミトコンドリア内膜での酸化的リン酸化反応を脱共役させ、エネルギーを熱として散逸する機能を持っている。最も代表的な褐色脂肪組織の UCP（UCP1）については、1. 肥満動物では UCP1 の機能が低下している、2. 多食しても肥満しない動物は UCP1 が増加している、3. 人為的に UCP1 の発現を低下させたマウスは肥満し高発現マウスはやせるなどの事実が知られている。したがって、UCP1 を活性化すれば抗肥満効果が期待できるので、そのための薬物や食品が探索されているが、その代表例が脂肪細胞特異的な  $\beta_3$  アドレナリン受容体のアゴニストである。事実、 $\beta_3$  アゴニストは白色脂肪細胞での脂肪分解を促すと同時に UCP1 を活性化して遊離した脂肪酸を熱に変え、最終的に体脂肪を減少させる。

マウス等と異なり成人では、褐色脂肪組織はごく少量しか存在しない。しかし  $\beta_3$  アゴニストの投与を続けると、通常の脂肪細胞が褐色化し UCP1 が増加する。さらに UCP1 と相同な蛋白質 UCP2, UCP3 がヒトの骨格筋や白色脂肪組織などに広く存在しているので、これらを含めて UCP は抗肥満のターゲット分子の一つと思われる。

---

### Roles of UCP in the regulation of energy expenditure

MASAYUKI SAITO Department of Biomedical Sciences, Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University

---



\*さいとう・まさゆき：北海道大学大学院獣医学研究科比較形態機能学教授。昭和45年大阪大学大学院理学研究科博士課程修了。昭和48年愛媛大学医学部医化学講師。昭和49年同助教授。平成元年現職。主研究領域 / 栄養・代謝学。

#### Key words

脱共役蛋白質  
褐色脂肪  
交感神経  
脂肪酸

## はじめに

肥満の原因として、多食と並んで運動や熱産生などのエネルギー消費の減少も重要であることは、いまさらいうまでもない。一般に、生体丸ごとのエネルギー出納は、体内エネルギーの過不足に基づく信号が中枢に伝わり、エネルギー摂取（摂食行動）と消費が連動して自動調節されることによって維持されている。たとえば、最も代表的な信号分子であるレプチンは、体脂肪の増減に応じて血中に分泌され、間脳視床下部に作用して摂食を抑制すると同時に、交感神経を活性化してエネルギー消費を亢進させる。エネルギーの摂取と消費が連動して自動調節されていることは、自発的に多食を続けると適応的にエネルギー消費が増加し、逆に絶食下では減少することからもうなずけよう。また、大部分の肥満動物ではエネルギー消費が低下しており、摂食を正常動物と同量に制限しても肥満を解消できないことがよく知られている。このようなエネルギー消費の自律的調節に関与する有力な候補分子の一つが、ミトコンドリア脱共役蛋白質（uncoupling protein；UCP）である。

## 1. エネルギー消費分子としての UCP

脂肪酸やグルコースなどの化学的エネルギーは、必要に応じて ATP に合成され、筋肉運動や能動輸送、生合成など利用された後、最終的に熱となるが、生体は熱エネルギーを回収利用する仕組みを持たないので、体外に放散するのみである。したがって、これらの過程をバイパスあるいは繰り返せば熱産生が増え、エネルギーが消費されることになる。

UCP は、その名の通りミトコンドリアでの酸化的リン酸化を脱共役させる活性を持つ（図 1）。すなわち、細胞内でグルコースや脂肪酸が分解されると NADH や FADH<sub>2</sub> が生成さ

れ、これらが電子伝達系で酸化される過程で放出されるエネルギーは、いったんミトコンドリア膜を介するプロトンの電気化学的勾配として保存される。このエネルギー勾配にしたがってプロトンがミトコンドリア内に流入する際に、膜 ATP 合成酵素を駆動して ADP と無機リン酸を縮合させる。このように、普通のミトコンドリアでは電子伝達と ATP 合成が内膜でのプロトン濃度勾配を介して密に共役しているが、UCP はこのプロトン濃度勾配を短絡的に解消する特殊なチャネルである。したがって、UCP が活性化されると化学エネルギーが ATP を経ずに直接熱へと変換され、散逸消費されることになる。

UCP には、熱産生部位である褐色脂肪細胞に特異的な UCP1 のほかに、白色脂肪組織や骨格筋、脾臓、小腸など全身に幅広く存在する UCP2、主に骨格筋にある UCP3 などが知られているが、中でも UCP1 については、1. 肥満動物では UCP1 の機能が低下している、2. 多食しても肥満しない動物は UCP1 が増加している、3. 人為的に UCP1 の発現を低下させたマウスは肥満し高発現マウスはやせるなどの事実が知られており、個体レベルのエネルギー消費と肥満進展に一定の役割を果たしている信じられている<sup>1)</sup>。

## 2. 交感神経による UCP1 の活性化

UCP1 は、褐色脂肪細胞の  $\beta$  アドレナリン受容体の刺激によって活性化される（図 1<sup>2)</sup>。すなわち、寒冷暴露や多食などによる交感神経の活動亢進や  $\beta$  受容体アゴニスト投与によって  $\beta$  受容体が刺激されると、アデニル酸シクラーゼ→プロテインキナーゼ A→ホルモン感受性リパーゼと一連の酵素が活性化され、細胞内中性脂肪から脂肪酸が遊離する。この脂肪酸は、酸化分解されて熱源となるのみならず、UCP1 に直接作用して H<sup>+</sup>チャ

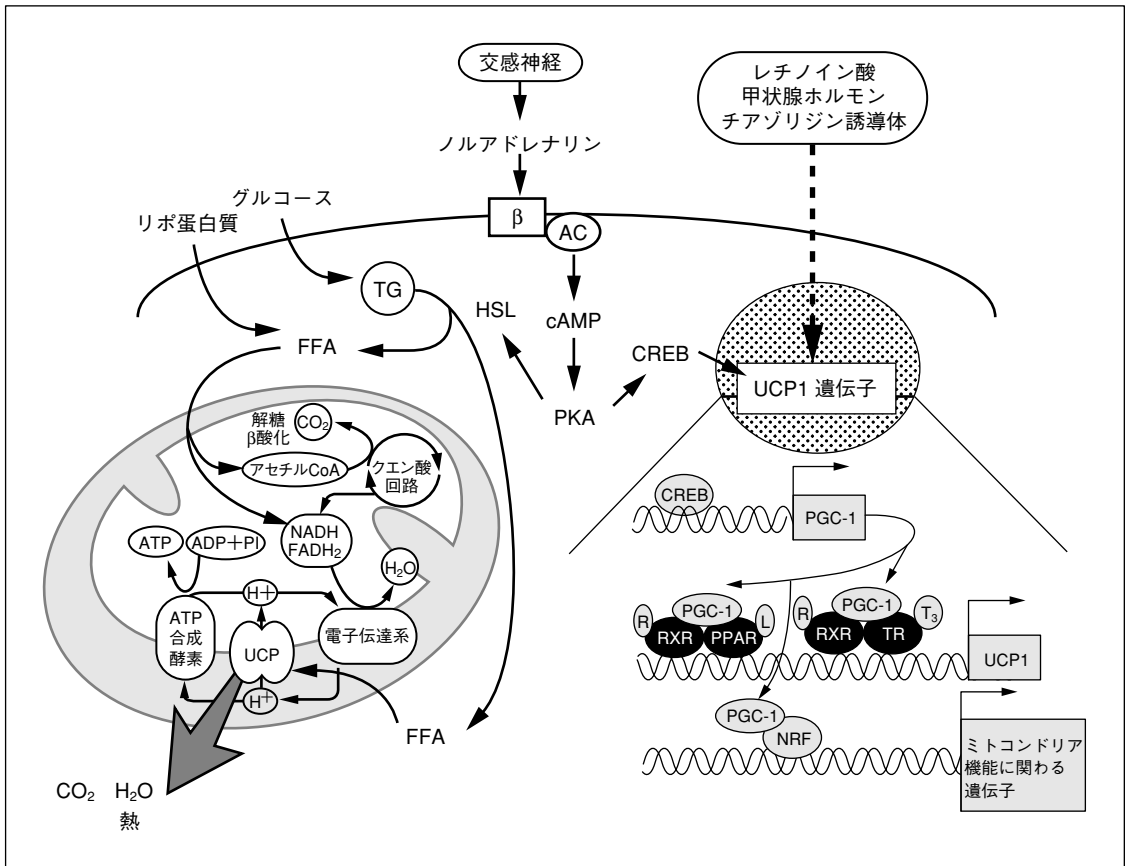


図1 UCPによるエネルギー散逸と褐色脂肪 UCP1 遺伝子発現の調節

β: β アドレナリン受容体, Gs: G 蛋白質, AC: アデニル酸シクラーゼ, PKA: プロテインキナーゼ A, CREB: cAMP 応答配列結合蛋白質, TG: トリグリセリド, FFA: 遊離脂肪酸, HSL: ホルモン感受性リパーゼ, PPAR: ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体, PGC-1: PPARγ コアクチベーター 1, RXR: レチノイド X 受容体, TR: T<sub>3</sub> 受容体, R: レチノイン酸, L: PPAR リガンド, NRF: nuclear respiratory factor

ネル機能を活性化する作用を持つ。

β 受容体刺激に伴うプロテインキナーゼ A の活性化は、cAMP 応答配列結合蛋白質 (CREB) などの転写調節因子を介して UCP1 の遺伝子発現を増加させる効果もある。これには、T<sub>3</sub> やレチノイン酸、チアゾリジン誘導体に対する核内受容体 (TR, RXR, PPAR) の存在が必要であるが、これら全体を束ねる因子として PPARγ コアクチベーター 1 (PGC-1) が発見された。現在は、CREB が直接 UCP1 遺伝子のプロモーターに結合するのではな

く、PGC-1 の遺伝子発現を増加させ、生成した PGC-1 が TR, RXR, PPAR 間の複合体形成を仲介するとされている<sup>3)</sup>。PGC-1 は他のミトコンドリア蛋白質の遺伝子発現を調節する nuclear respiratory factor (NRF) と結合し、ミトコンドリアの増生を促す作用もある。

### 3. β 受容体刺激による脂肪動員と褐色脂肪での熱産生

上述のように、β 受容体刺激は即時的に

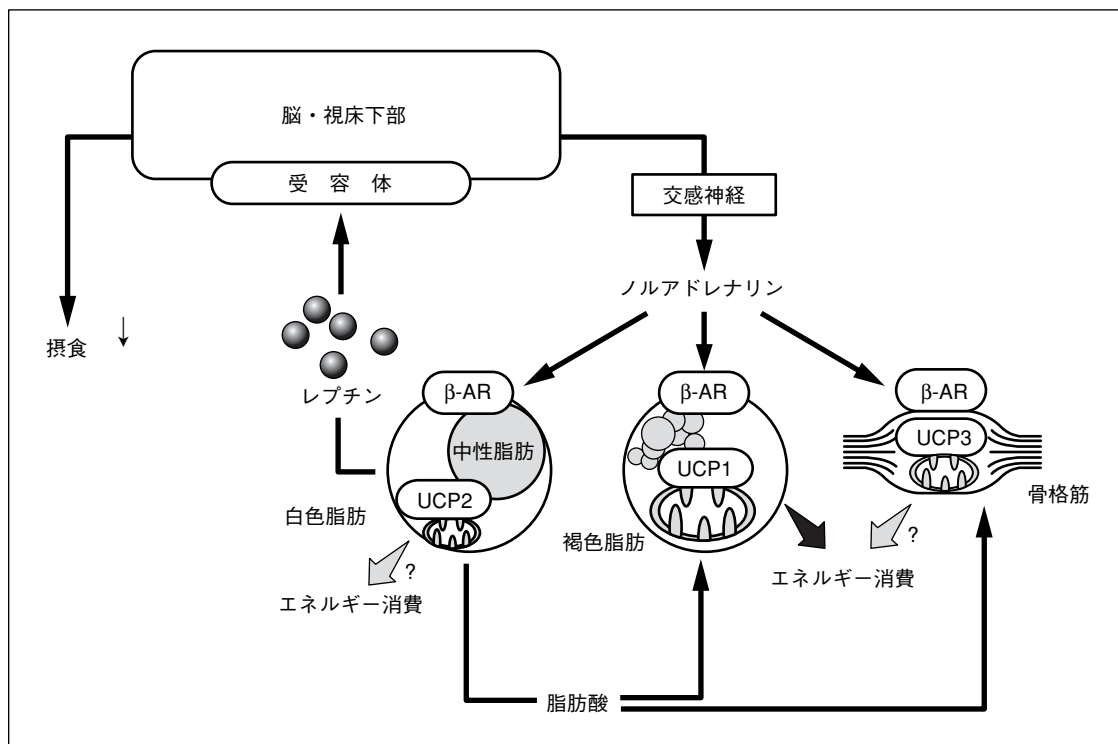


図2 視床下部—交感神経—β受容体 (β-AR) 系による脂肪分解とUCPによる消費

UCP1 熱産生を活性化すると同時に、 $T_3$  などと協調して UCP1 遺伝子発現促進、ミトコンドリア増生、褐色脂肪細胞増加を引き起こし、個体としての熱産生能力を高めてエネルギー消費を亢進させる。交感神経—β受容体系は、図1と同様の細胞内機構で白色脂肪細胞での中性脂肪の分解も促進するので、遊離した脂肪酸が褐色脂肪 UCP1 によって熱へと散逸されることになり、全体として体脂肪を減少させることになる。実際、寒冷刺激やレプチンなどによる体脂肪の減少は、このようなメカニズムによっていると考えられる (図2)。

図2の脂肪酸エネルギー消費機構の活性化、特に脂肪細胞の  $\beta_3$  アドレナリン受容体に対する特異的アゴニストによる活性化は、エネルギー消費の側からの肥満軽減策として期待されている。実際、各種の肥満モデルマウスに  $\beta_3$  アゴニストを投与すると、白色脂肪か

らの脂肪動員による血中遊離脂肪酸の上昇と酸素消費の増加が起こり、褐色脂肪が増生するとともに白色脂肪が減少する。このような  $\beta_3$  アゴニストの抗肥満効果は UCP1 ノックアウトマウスではみられないが、ヒトと同様に褐色脂肪がごく少量しか存在しないイヌでは肥満マウスと同様に顕著に認められる (図3)<sup>4)</sup>。ここで注目されるのは、通常は UCP1 が存在せず形態的にも白色脂肪とされている皮下や大網の脂肪組織に、大量の UCP1 陽性の褐色脂肪細胞が出現しているという事実である。このように、通常は褐色脂肪細胞がほとんどなくとも、適度な刺激を与えると白色脂肪が褐色化し UCP1 が発現して、エネルギー消費の亢進が可能となる。

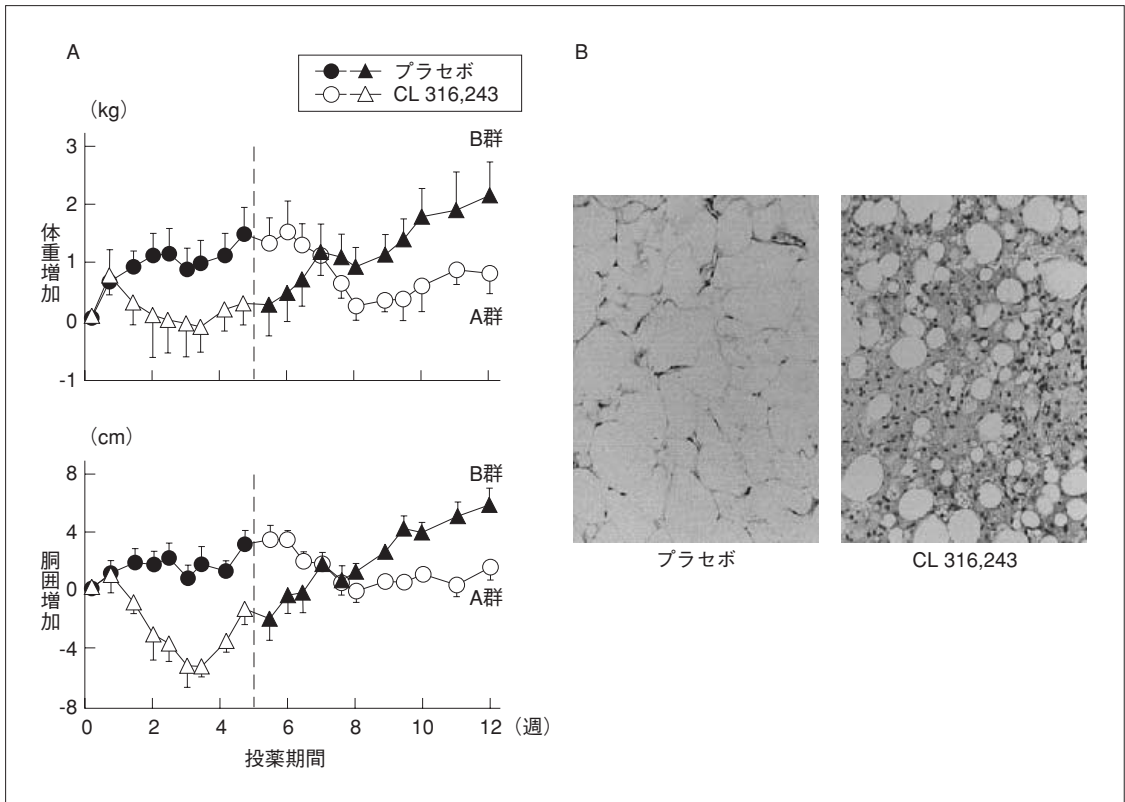


図3 イヌに対する $\beta_3$ アドレナリン受容体アゴニスト (CL 316243) の効果

A: ビーグル犬に CL 316243 0.1 mg/kg (△, ○) あるいはプラセボ (▲, ●) を 1 日 1 回経口投与し、体重と胸囲を測定した。5 週間後に処置を交替し、さらに 7 週間投与した。

B: 投与終了後、大網脂肪組織を採取し、免疫組織化学的に UCP1 の発現を調べた。

#### 4. 褐色脂肪と白色脂肪

$\beta_3$  受容体刺激に限らず、白色脂肪を効果的に褐色化するには、両脂肪細胞の違いを支配している因子・機構を明らかにする必要がある。それを探る手がかりの一つとして、われわれは癌抑制遺伝子である p53 を欠失したマウスから前駆脂肪細胞を分離培養して、褐色脂肪細胞 (HB2) を株化した (図 4)<sup>5)</sup>。この HB2 の遺伝子約 2,400 について、発現プロファイルを網羅的に調べ、同じマウスから株化した白色脂肪細胞 HW11 と比較した。aP2 やアディプシン、アディポネクチンなどは、

脂肪分化に伴って発現が増加する遺伝子として、また Pref-1 は分化に伴って減少する遺伝子として従来からよく知られていたが、HW11, HB2 両細胞とも同様の結果が得られ、本分析の妥当性が確認できる。両細胞で比較すると、HB2 では分化の有無にかかわらず神経成長因子 (NGF) や血管内皮増殖因子 (VEGF) などが高発現しており、褐色脂肪に交感神経と血管が密に分布していることと符合している。一方 HW11 では、アンジオテンシノーゲンやアディプシンなどの分泌蛋白質が高発現しており、アディポサイトカインを分泌する内分泌臓器としての白色脂肪の特色がよく反映されている。そこで、分化した

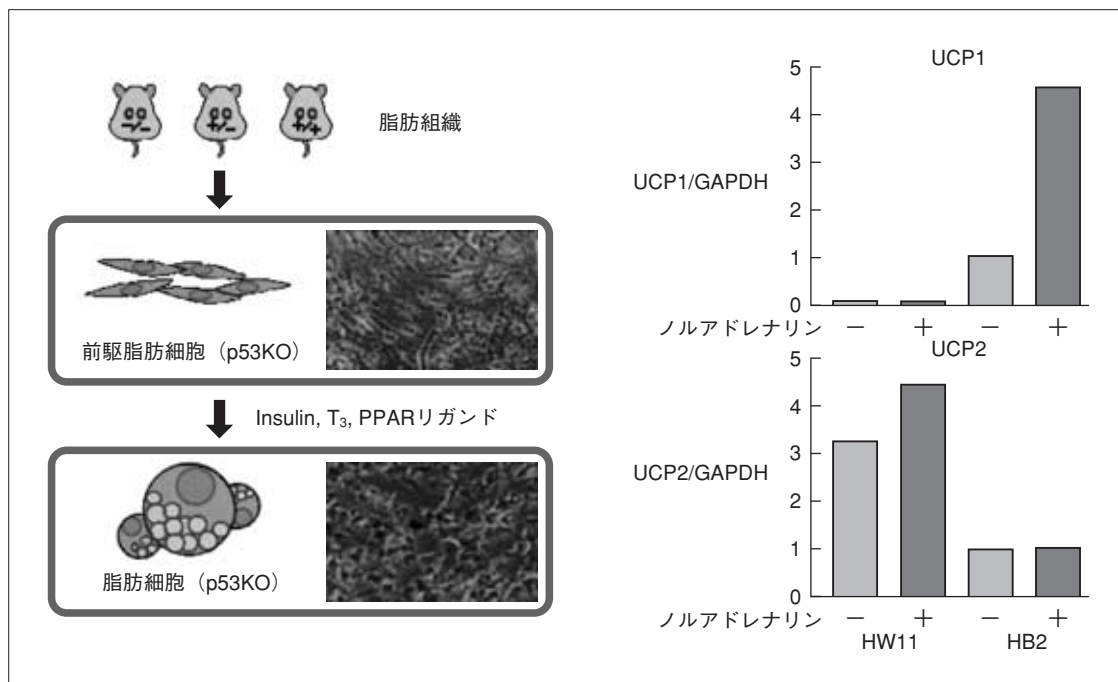


図4 p53ノックアウトマウスから樹立した新しい脂肪細胞株

マウスの前駆脂肪細胞を分離・培養し、*in vitro*で分化させると、中性脂肪を貯めた脂肪細胞に分化した。これをノルアドレナリンで刺激すると、HB2ではUCP1を発現した。

HB2に特異的な遺伝子を絞り込むために、前駆HB2よりも高い418遺伝子と、分化HW11よりも高く発現している261遺伝子で重複するものを検索した。その結果203遺伝子がピックアップされ、その中にはUCP1に加えてVEGF、脂肪酸結合蛋白質(FABP)などが含まれていた。また他にも従来知られていなかった多くの遺伝子産物が見いだされ、褐色脂肪細胞の機能解明に有力な手がかりと思われる。同様の手法で、前駆HB2に特異的な遺伝子を絞り込むと、わずかに19遺伝子がピックアップされたに過ぎず、それらのうちのいくつかは、HB2の増殖や分化にかかわると予想される。今後、より定量的な発現量の分析や*in vivo*での局在、変化などを明らかにすることによって、褐色脂肪細胞が増殖・分化する機構の解明につながると思われる。

## 5. UCP3と脂肪酸

骨格筋は、運動のみならず自律的なエネルギー消費においても重要な部位なので、ここに発現しているUCP、特にUCP3の役割が注目されている。骨格筋UCP3の遺伝子発現は、褐色脂肪UCP1と同じくβ受容体、T<sub>3</sub>受容体、PPARの刺激により亢進するが<sup>6,7)</sup>、生理的には絶食など血中遊離脂肪酸が増加する条件で誘導される。実際に、脂肪乳剤とヘパリンを投与して*in vivo*で脂肪酸を急増させたり、*in vitro*で培養した骨格筋細胞に脂肪酸を直接作用させたりすると、UCP3遺伝子の発現が上昇する。脂肪酸にはPPARリガンド活性があることや、UCP1と同様にUCP3の脱共役機能の活性化作用があることなどを考え併せると、骨格筋UCPは脂肪酸の代謝と関

係するのではないと思われる。最近、レプチンが直接のおよび交感神経の活性化を介して間接的に骨格筋の脂肪酸酸化を亢進させることが示されたが<sup>8)</sup>、これで生じるエネルギーの最終処理や過剰の脂肪酸毒性の解消にUCP3が関与している可能性があり(図2)、興味深い。

## おわりに

エネルギー消費分子としてのUCPの可能性について紹介したが、これらの多くはマウスなどの実験動物での知見によっている。特にUCP1は、ヒトでは発現量が低いので生理的役割を疑問視する向きが多いが、今回紹介したように交感神経あるいは $\beta$ 受容体刺激によって、通常は白色脂肪組織とされている部位に大量のUCP1が出現する。またUCP2やUCP3についても、ヒトの遺伝子変異・多型が多数報告されており、そのうちのいくつかは、肥満やインスリン抵抗性と有意に相関しているとされている。今後、UCPの遺伝子発現のみならず、その活性とエネルギー代謝との関係をさらに明らかにすることが必要である。

## 〔文献〕

- 1) Dalgaard LT, Pedersen O : Uncoupling proteins : functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and Type II diabetes. *Diabetologia* 2001 ; 44 : 946—965.
- 2) 齊藤昌之, 大橋敦子 : 抗肥満創薬のターゲットとしてのミトコンドリア脱共役タンパク質UCP. *日薬理誌* 2001 ; 118 : 327—333.
- 3) Lowell BB, Spiegelman BM : Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 2000 ; 404 : 652—660.
- 4) Sasaki N, Uchida E, Niyama M, *et al* : Anti-obesity effects of selective agonists to the  $\beta$ -adrenergic receptor in dogs. II. Recruitment of thermogenic brown adipocytes and reduction of adiposity after chronic treatment with a  $\beta$ -adrenergic agonist. *J Vet Med Sci* 1998 ; 60 : 465—469.
- 5) Irie Y, Asano A, Canas X, *et al* : Immortal brown adi-

pocytes from p53-knockout mice : Differentiation and expression of uncoupling proteins. *Biochem Biophys Res Comm* 1999 ; 255 : 221—225.

- 6) Nagase I, Yoshida S, Canas X, *et al* : Up-regulation of uncoupling protein 3 by thyroid hormone, peroxisome proliferator-activated receptor ligands and 9-cis retinoic acid in L6 myotubes. *FEBS Lett* 1999 ; 461 : 319—322.
- 7) Nagase I, Yoshida T, Saito M : Up-regulation of uncoupling proteins by  $\beta$ -adrenergic stimulation in L6 myotubes. *FEBS Lett* 2001 ; 494 : 175—180.
- 8) Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, *et al* : Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002 ; 415 : 339—343.

## 質 疑 応 答

座長(中尾) ありがとうございます。ご質問、コメントをお願いします。

井村裕夫(日本医学会幹事) 大変おもしろいお話をありがとうございました。人間でははっきりした褐色細胞がないことで、齧歯類とはものすごく違うのではないかと思いましたが、イヌの話がうかがって、さまざまな共通点があることを大変興味深く拝聴しました。

質問は白色細胞におけるUCP2の生理的な役割です。白色細胞は単に刺激によって中性脂肪を分解して脂肪酸を送り出すだけなのか、それとも白色細胞においてもある程度のアンカップリングによる熱産生があるのか、お尋ねしたいと思います。

齊藤 UCP2のノックアウトマウスがつかわれています。ただUCP2に限らず、UCP1も、2も、3も、ノックアウトマウスは全く肥満はしてこないというのが、現在の世界的なコンセンサスかと思えます。特に白色脂肪でのUCP2に関しては、増えるような条件をさまざま行っても、全身レベルでのエネルギー消費にはほとんどに寄与していない。それは

いくつかのグループ、特にフランスのグループがかなり綿密な実験を行っています。ですから、UCP1と同じような役割はほとんど期待できないのではないかと思います。

**井村** 多食や絶食で若干動くのですね。だからその意義がわからない。

**斉藤** それはエネルギー消費、あるいは出てきた脂肪酸の処理などとは全く別の役割ではないかといわれています。ミトコンドリアでの酸化還元反応とUCPは非常に関連していますので、たとえば過剰に産生されるスーパーオキシドの調節に関係しているのではないかということもいわれています。

**井村** 2番目の質問は、甲状腺ホルモンの作用機構はどのように理解したらよいでしょうか。

**斉藤** 甲状腺ホルモンに関しては、局所で $T_4$ が $T_3$ に変わります。褐色脂肪では脱ヨード化酵素が非常にたくさんあり、アドレナリン性の刺激、交感神経性の刺激によって $T_4$ から $T_3$ に変える酵素がすみやかに活性化され、 $T_3$ が遺伝子発現そのものをアドレナジックなメカニズムと協調して上げるということになっています。

**井村** UCPの遺伝子発現には直接は影響しないのですか。

**斉藤** アップレギュレーションします。

**井村** それは白色細胞もするわけですか。

**斉藤** はっきりしたデータはたぶんないと思います。少なくとも骨格筋でのUCP3と褐色脂肪でのUCP1に関しては、 $T_3$ が非常に強いアップレギュレーションをかけることがわかっています。

**井村** 最後に、UCP4は全く知りませんが、脳全体に存在するのですか。

**斉藤** ニューロンに出ているといわれていますが、その役割についてはまだはっきりしていません。UCP2も脳の特にグリアにありますが、それがどういう役割をしているかは

まだほとんど解析が進んでいないと思います。UCP4以外にも5もあります。どこまでがUCPのアンカップリングのアクティビティを持っているのかということについては、人工的な系では証明されていますが、*in vivo*、あるいは動物の細胞を使った系ではまだあまり進んでいないのが現状かと思います。

**藤澤幸夫**(武田薬品) マウスとイヌで $\beta_3$ のアゴニストが非常にきれいに効いていました。世界中の製薬企業で $\beta_3$ のアゴニストの臨床試験をやっているのによい話を聞かないのですが、何か情報があったらお教えてください。

**斉藤** ヒトについてはデータを持っていませんので申し上げることができません。マウスとイヌについて比較しますと、今回は抗肥満だけでデータを示しましたが、おそらく $\beta_1$ あるいは $\beta_2$ に対する作用だと思われますが、循環器系に対する作用が全く違ってきます。たとえばマウスやラットでは今回示した薬物はほとんど影響しませんが、イヌに投与すると体脂肪も減りますが、投与してすぐに赤くなります。あちこちが赤くなって、激しい場合にはさまざまなおところから軽い出血が起こります。血圧が一過性に下がり、心拍数が非常に上がります。ですから $\beta_3$ に選択的なアゴニストといっても、動物種差があって、ラット、マウスとイヌではその効き方が違って、選択性が大幅に崩れていく。おそらくそういったことがヒトでもあるだろうと思います。

ご存じのとおり製薬会社がマウス、ラットよりは霊長類によく効く $\beta_3$ アゴニストを見つけました。ここでお示したのはラット、マウスにはよく効くけれども、ヒトには全く効かない $\beta_3$ のアゴニストです。そのくらい $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$ というタイプとは別に、動物種差が非常に大きいことが $\beta_3$ の特徴かと思います。その程度の答えで申し訳ございません。

**座長** 杉原先生、形態的に見たヒトにおけ



る褐色細胞についてコメントをお願いします。

**杉原 甫**(佐賀大) 褐色脂肪細胞は、脂肪滴が単胞性でなく多胞性であり、ミトコンドリアに富み、ここにはUCPが免疫染色で染め出されるので、白色脂肪細胞とは明瞭に異なります。褐色脂肪細胞はヒトでは少ないといわれていますが、名前は同じですが、副腎の褐色細胞腫(pheochromocytoma)が大きく、長期に続いた場合には、ヒトでも褐色脂肪細胞が出現してきます。この剖検例をみますと、副腎周囲、腎周囲、腸間膜などに褐色脂肪細胞が出現してきます。

**座長** 私も自分の症例のサンプルを杉原先生にお送りして検討していただいています。褐色細胞が増えているという症例は、長時間一定量以上のアゴニストを必要とすると

いう解釈になります。それが治験でうまく生かされているかということがあるのではないかと気がします。褐色細胞腫の患者さんが高カテコラミンの状態に年余にわたってさらされているという状況の中では、十分に起こりうるのではないかと。そのあたりが薬物の治験では条件が非常に難しいかもしれないという印象を持っております。

私は褐色細胞腫を数十人診ていますが、太っている褐色細胞腫はいままで1例しか経験がありません。その方は非常に摂食量が多い、過剰に食べる人です。褐色細胞腫の大半は非常にやせた方です。そういう経験からいっても、ヒトでもワークしていないとはいえないだろうという印象を持っています。

それでは先生、ありがとうございました。