

マクロファージが寒さに応じて褐色脂肪組織から熱を産生する仕組みを解明

私たちの身体は寒冷環境下でも体温を維持することができますが、その詳細なメカニズムはよく分かっていません。本研究では、マクロファージという免疫細胞が、寒さに対抗して体温を上昇させるために、褐色脂肪組織での熱産生をコントロールする分子メカニズムを解明しました。

寒冷環境下での体温維持は生命維持システムとして非常に重要ですが、その詳細なメカニズムはまだ完全には解明されていません。生体が熱を産生する方法には、骨格筋による震えを介した熱産生と褐色脂肪組織による非震え熱産生の2つの主要な形態があります。特に、長期間の寒冷環境下での適応では、非震え熱産生が重要な役割を担っています。

今回の研究では、褐色脂肪組織での非震え熱産生における、免疫細胞であるマクロファージ内の転写因子 MAFB の機能を解析しました。褐色脂肪組織は寒さに応じて熱を生成し、体温を上昇させる能力を持っており、このプロセスは通常、交感神経系によって制御されています。そこで、*Mafb* 遺伝子欠損マウスを寒冷下で飼育し、体温の変化を観察した結果、*Mafb* 欠損マウスでは褐色脂肪組織の熱産生が減少し、体温が下がることが明らかになりました。また、*Mafb* 欠損マウスの褐色脂肪組織では、野生型と比べて交感神経線維が減少しました。さらに詳細に解析を行ったところ、MAFB が炎症性サイトカイン IL-6 の発現を抑制して、褐色脂肪組織内の神経成長因子 NGF の発現が減少し、交感神経線維の発達障害が引き起こされることが分かりました。これらのことから、褐色脂肪組織の熱産生において、MAFB による交感神経の密度の制御が重要な役割を担っていることが明らかになりました。

この研究成果は、体温維持とマクロファージの関係を新たな視点から解明するとともに、寒冷環境下での健康維持や、エネルギー消費を促すことによる肥満治療への応用につながる可能性があります。

研究代表者

筑波大学医学医療系

濱田 理人 准教授

研究の背景

人体は、厳しい寒冷環境下でも生命活動を維持するために、体温を一定に保つ必要があります。この適応は、哺乳類で進化した熱産生メカニズムにより可能となっています。熱産生には 2 つの主要な方法として、骨格筋による震え熱産生と、褐色脂肪組織^{注1)} による非震え熱産生^{注2)} があり、特に後者は、寒冷暴露時におけるエネルギーの効率的な利用と長期間の体温維持に重要な役割を果たしています。

しかし、この褐色脂肪組織における非震え熱産生の詳細な分子メカニズムや、このプロセスを調節する免疫系細胞の一つであるマクロファージ^{注3)} の役割については、詳細が不明なままでした。

研究内容と成果

本研究では、寒冷環境下での体温維持における褐色脂肪組織の役割と、非震え熱産生におけるマクロファージの機能を明らかにすることを目的としました。マクロファージの恒常性維持機能に重要な転写因子 MAFB^{注4)} に注目し、その欠損が褐色脂肪組織の熱産生能力にどのように影響するかを、マクロファージの *Mafb* 遺伝子を欠損させたマウス（以下、*Mafb* 欠損マウス）を使って詳細に解析しました。野生型マウスと *Mafb* 欠損マウスを、それぞれ 4°C の寒冷下で 10 日間飼育し、体温が維持されるか検討しました（図 1 A）。その結果、*Mafb* 欠損マウスは、直腸の温度と体表の温度が顕著に減少することが分かりました。また、これに伴い、*Mafb* 欠損マウスの体重が増加しました（図 1 B）。褐色脂肪組織を解析したところ、熱産生に必要な酵素 UCP1^{注5)} の発現が顕著に減少していることが明らかになりました（図 1 C）。この現象は、マクロファージの MAFB が褐色脂肪組織の脂肪を分解し、熱産生を調節していることを示唆しています。

また、寒冷環境下での非震え熱産生は、自律神経である交感神経^{注6)} の興奮によって引き起こされることが一般的に知られています。そこで、褐色脂肪組織を透明化し、交感神経を染色して可視化したところ、*Mafb* 欠損マウスでは、褐色脂肪組織内の交感神経線維密度が野生型に比べて顕著に減少していました（図 1 D）。また、MAFB が IL-6^{注7)} という炎症性サイトカインの発現を抑制し、これが褐色脂肪組織内での神経成長因子（NGF）^{注8)} の発現減少および交感神経線維の減少につながることも明らかになりました（図 1 E）。

これらの結果や過去の報告を踏まえると、寒冷環境下では、交感神経からのノルアドレナリンシグナルを介してマクロファージ内で MAFB の発現が増加し、これが IL6 の産生を阻害して褐色脂肪組織から NGF の発現が阻害されないようにしていると考えられます。このようにして発現した NGF により、寒冷環境下に適した交感神経の発達が促されて体温が保たれます。すなわち MAFB は、マクロファージの不必要な活性化にブレーキをかけていることが分かりました（図 2）。

今後の展開

本研究により、マクロファージにおける転写因子 MAFB が交感神経の成長を促進し、それが褐色脂肪組織のエネルギー代謝に不可欠であることが明らかになりました。この発見は、体を温めることによる冷え性の治療や、エネルギー（熱）消費を促すことによる肥満防止に向けた新しいアプローチにつながると期待されます。

参考図

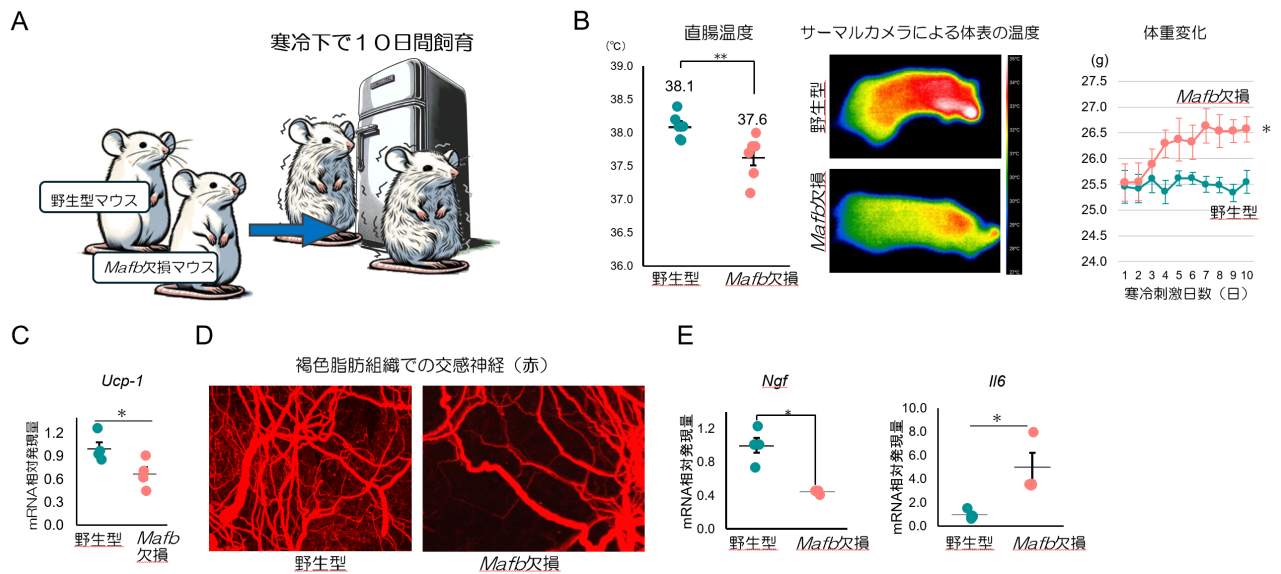


図1 本研究で行なった実験の概要図

A: 野生型マウスと *Mafb* 遺伝子を欠損したマウスを低温環境下で 10 日間飼育した。B: *Mafb* 遺伝子欠損マウスにおいて、直腸温度の有意な低下、体表温度の減少、および経時的な体重増加が観察され、褐色脂肪組織の熱産生能力の低下が示唆された。C: *Mafb* 遺伝子欠損マウスにおける褐色脂肪組織の熱産生に関与する *Ucp-1* の発現の減少がみられる。D: *Mafb* 遺伝子欠損マウスでの褐色脂肪組織の交感神経線維の密度低下が観察された。E: *Mafb* 遺伝子欠損により神経成長因子 *Ngf* および炎症性サイトカイン *Il6* の発現が影響を受け、交感神経の線維密度に関与していると考えられる。

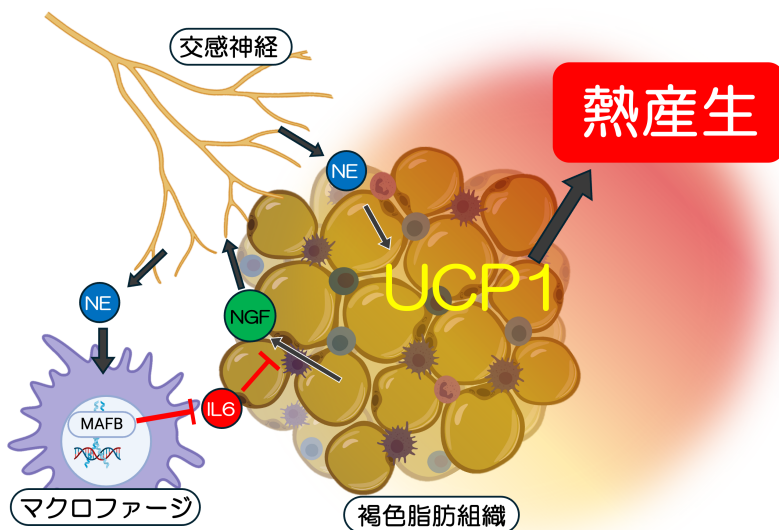


図2 本研究で明らかになったマクロファージによる褐色脂肪組織の熱産生メカニズムの概要図

マクロファージ内の転写因子 MAFB は、交感神経から放出されるノルアドレナリン (NE) に応答して *IL-6* の発現を抑制する。この抑制作用は、褐色脂肪組織内で神経成長因子 (NGF) の発現を促し、交感神経線維の成長と活性を支持する。これによって *UCP1* が活性化され、褐色脂肪組織の熱産生が促進される。

用語解説

注1) 褐色脂肪組織

体温を調節し、熱を産生する特殊な脂肪組織で、成体では肩甲骨の外側や心臓の周りで見られる。新生児や寒冷環境にさらされた際に活性化する。

注2) 非震え熱産生

震えを伴わずに体内で熱を生み出す生理的過程。特に褐色脂肪組織が関与しており、寒冷環境下での体温維持に重要。

注3) マクロファージ

免疫系の細胞で、体内の異物や死細胞の除去、感染症や障害の治癒過程において中心的な役割を果たす。

注4) 転写因子 MAFB

遺伝子の読み取りを調節するタンパク質で、特定の遺伝子の発現を促進または抑制することで細胞の機能を制御する。

注5) UCP1

褐色脂肪組織内で見られるタンパク質で、ミトコンドリアの機能を変化させて熱を産生する。

注6) 交感神経

自律神経系の一部で、ストレスや危険の際に活動が増す。心拍数や血圧の上昇、エネルギー消費の増大など、体を活動状態にする多くの機能を司る。褐色脂肪組織ではノルアドレナリンを放出して熱産生を促す。

注7) 炎症性サイトカイン IL-6

免疫応答において炎症を促進するシグナル分子。細胞間の情報伝達に不可欠。

注8) 神経成長因子 NGF

神経細胞の成長と生存を支援するために重要なタンパク質。神経の修復や再生にも関わる。

研究資金

本研究は、科研費による研究プロジェクト（26221004, 25860205, 23118504, 16K18398, 19H00966, 23K05586, 19K07499）、上原記念財団、高松宮妃癌研究基金の一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 MAFB in macrophages regulates cold-induced neuronal density in brown adipose tissue
(マクロファージでの MAFB は褐色脂肪組織における寒冷誘導性神経線維密度を制御する)

【著者名】 Manoj Kumar Yadav, 石田 萌, Natalia Gogoleva, Ching-Wei Liao, Filiani Natalia Salim, 金井 真帆, 久野 朗広, 林 卓杜, Zeynab Javanfekr Shahri, Kaushalya Kulathunga, Omar Samir, Wenxin Lyu, Olivia Olivia, Evaristus C. Mbanefo, 高橋 智, 濱田理人

【掲載誌】 *Cell Reports*

【掲載日】 2024年3月22日

【DOI】 10.1016/j.celrep.2024.113978

問合わせ先

【研究に関すること】

濱田 理人（はまだ みちと）

筑波大学 医学医療系／生命科学動物資源センター 准教授

URL: <https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000002372>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp