

---

## カプサイシンによる褐色脂肪細胞活性化機構

京都大学大学院農学研究科応用生物科学専攻・准教授 舟場 正幸

---

### ■ 目的

脂肪細胞にはエネルギーを脂肪として貯蔵する白色脂肪細胞と、熱として消費する褐色脂肪細胞とがある。最近、成人における機能的な褐色脂肪細胞の存在が証明され、褐色脂肪細胞活性化を通じた肥満予防・解消法の確立が追求され始めている。トウガラシの主成分であるカプサイシンは、白色脂肪細胞では脂肪分解を惹起し、褐色脂肪細胞では熱産生を促進する。従来、カプサイシンによる褐色脂肪細胞活性化は、交感神経系の活性化を介した間接的な作用と考えられてきた。研究代表者らは、最近、1)カプサイシン受容体(TrpV1)は褐色脂肪組織ならびに、褐色脂肪(前駆)細胞にも発現すること、2)褐色脂肪前駆細胞ではカプサイシン処理により細胞内カルシウム(Ca)濃度が増加することを見出した(Cell Biochem Funct, 34:34, 2016)。これまでに知られている TrpV1 を介した情報伝達は、細胞内 Ca 濃度の増加を介した経路であることを考えると、この結果は、カプサイシンが褐色脂肪組織に直接作用する可能性を示唆する。そこで今回、カプサイシンが褐色脂肪(前駆)細胞に及ぼす影響を検討した。

### ■ 方法

研究代表者らは、インスリン処理により HB2 細胞は成熟褐色脂肪細胞に分化することを明らかにしている(Biochim Biophys Acta, 1830:5027, 2013)。この細胞システムを用いて、様々な濃度のカプサイシン処理を行い、カプサイシンが褐色脂肪細胞分化ならびに活性化に及ぼす影響を検討した。脂肪蓄積は Oil Red O 染色により、細胞内 Ca 濃度は Fluo-8 AM を用いた Ca イメージ法にて検討した。褐色脂肪前駆細胞は、分化に応じて Ucp1, Pgc-1 $\alpha$ , Cidea などの褐色脂肪細胞の活性と密接に関連した遺伝子群を発現するようになる。これらの遺伝子群の発現量をリアルタイム RT-PCR 法にて検討した。アドレナリン受容体の活性化、ならびにプロテインキナーゼ A の活性化により、Ucp1 遺伝子発現はさらに亢進する。プロテインキナーゼ A 活性化剤であるフォルスコリン処理の影響も併せて検討した。

### ■ 結果および考察

HB2 褐色脂肪前駆細胞の分化過程に 0.1-10 $\mu$ M のカプサイシンを添加しても脂肪蓄積ならびに Ucp1 発現に明瞭な影響を及ぼさなかった。一方、100 $\mu$ M のカプサイシン添加によって顕著な脂肪蓄積促進が引き起こされ、分化 8 日目の Ucp1 発現量ならびに Pgc-1 $\alpha$ , Cidea の発現量は亢進した。また、フォルスコリン誘導性の Ucp1 発現も 100 $\mu$ M のカプサイシン処理により著増した。100 $\mu$ M のカプサイシン処理により細胞質中の Ca 濃度は 60 秒以内に増加し、少なくとも 180 秒間は継続した。この増加した Ca 濃度のソースを明らかにするために、細胞外 Ca を除いた条件でカプサイシン処理を行ったが、その場合でも細胞質中の Ca 濃度の増加が認められた。100 $\mu$ M のカプサイシン処理により小胞体ストレス誘導が惹起され、小胞体ストレス阻害剤によって脂肪分化が抑制されたことから、高濃度のカプサイシンによる褐色脂肪細胞分化促進は少なくとも部分的に小胞体ストレスを介している可能性が考えられた。

### ■ 結語

高濃度のカプサイシンによって小胞体ストレスが惹起され、褐色脂肪細胞分化が亢進した。この機構は、褐色脂肪細胞活性化を介した抗肥満薬開発の標的となり得る。