



脂肪細胞の褐色化に関する遺伝子解析 —大規模生体分子ネットワーク解析による脂肪細胞のエネルギー消費への転換機構の解明—

研究・開発機関 : 大阪大学 大学院情報科学研究科
 利用施設 : スーパーコンピュータ「京」
 計算規模 : 10,000ノード(80,000コア)で約3時間
 利用ソフトウェア : 生体分子ネットワーク解析プログラム SIGN-BNおよびBENIGN

Before

- 哺乳類では、一部の脂肪細胞において貯えていた脂肪を分解して熱に変える「褐色化」という現象が知られていましたが、なぜ一部の脂肪細胞のみで起こるのかは不明でした。
- 数学解析手法であるベイジアンネットワークモデルに基づく遺伝子ネットワーク解析は膨大な計算量を必要とすることから、少数の遺伝子についてしか使われていませんでした。

After

- 「京」の上で大規模な遺伝子ネットワーク解析を行うことのできるソフトウェアを開発することで、1万個以上の遺伝子についてネットワーク解析ができるようになりました。
- その結果、脂肪細胞が褐色化する過程で働いている多数の遺伝子についてネットワーク解析を行うことができ、褐色化を制御する新たなメカニズムを発見しました。

背景と目的

ヒトを含む哺乳類には大別して2種類の脂肪細胞があり、それぞれ白色脂肪細胞、褐色脂肪細胞と呼ばれています(図1)。白色脂肪細胞はエネルギーの貯蔵を行う細胞であり、全身のエネルギー要求に応じて蓄積した中性脂肪を分解し、脂肪酸の形で細胞外に放出します。つまり、白色脂肪細胞はエネルギーの貯蔵と放出を行う役割を果たしています。

一方で、褐色脂肪細胞は生体内にごく少量しか存在しませんが、ミトコンドリアを豊富に含むことから褐色を呈し、脂肪酸を酸化して体温の恒常性維持のために熱としてエネルギーを放出します。褐色脂肪細胞の熱産生能力(物質を代謝して熱を放出する能力)は骨格筋細胞と比較すると約100倍高く、この高い熱産生能力はミトコンドリアに存在するuncoupling protein 1 (UCP1)に起因することが明らかとなっています。

興味深いことに、継続的な寒冷刺激を受けると、ある部位(主に皮下脂肪と呼ばれる部位)の白色脂肪細胞ではミトコンドリアが増えて褐色脂肪細胞に似た色となり熱産

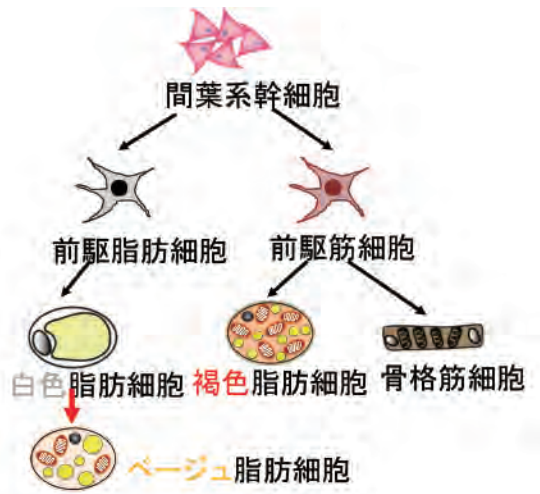


図1. 脂肪細胞の分化過程

生を行うようになります。この転換過程は「褐色化」と呼ばれ、褐色化した白色脂肪細胞はベージュ脂肪細胞と呼ばれています。白色脂肪細胞の褐色化は蓄積された脂肪の分解とエネルギー消費を伴うことから、新しい視点からの肥満是正の方策として注目を集めていますが、同じ刺激を与えても一部の白色脂肪細胞のみしか褐色化しない原因は不明でした。

■ 利用成果

京都大学大学院農学研究科の河田照雄教授のグループの協力を得て、寒冷刺激下(4℃)で飼育されたマウスの白色脂肪細胞(寒冷刺激を加えても褐色化しない脂肪細胞)、褐色脂肪細胞、ベージュ脂肪細胞のそれぞれについて、刺激を与えてから数時間おきに採取したRNAをマイクロアレイにかけることで、約25,000個の遺伝子について発現量の経時変化のデータを取得しました。その時のUCP1発現量の変化を図2に示します。ベージュ脂肪細胞では褐色化の進行によりUCP1の発現量が顕著に増加し、褐色脂肪細胞での発現量に近づいています。

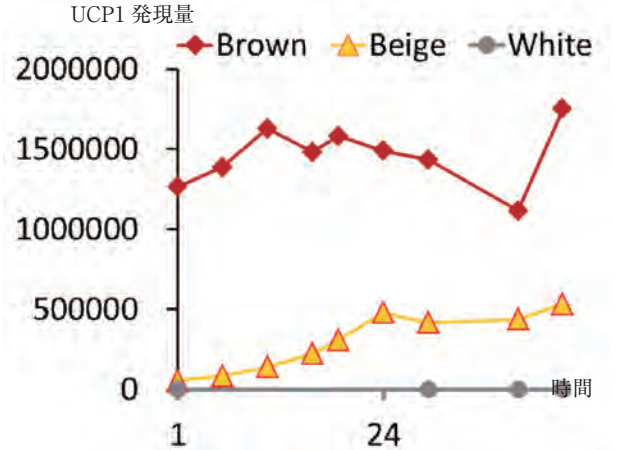


図2. uncoupling protein 1 (UCP1) の発現量の経時変化

寒冷刺激により発現が変動した約1万個の遺伝子について、「京」を使ってベイジアンネットワークモデルに基づくネットワーク解析を行ったところ、ベージュ脂肪細胞のネットワークではある種のサイトカイン(免疫に関与する低分子の特定のタンパク質の総称)の働きを抑える遺

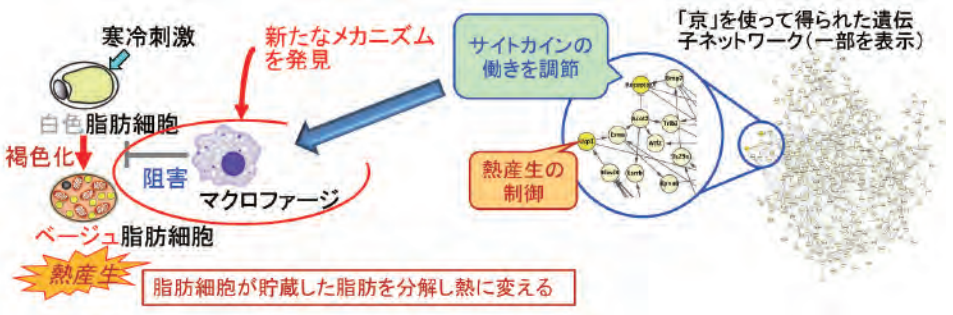


図3. 「京」を活用した大規模な遺伝子ネットワーク解析により脂肪細胞の褐色化の新たな制御メカニズムを発見

伝子がUCP1と協調して機能していることが示唆されました。この結果を受けてさらに調べたところ、このサイトカインはマクロファージにより分泌されており、これにより白色脂肪細胞の褐色化が阻害されていることがわかりました(図3)。

今回見つかったサイトカインは免疫や炎症に関与しているものであり、従来は脂肪細胞の褐色化とは無関係と思われていましたが、「京」を活用することで多数の遺伝子のネットワーク解析が可能となり、それらの間の関係性を発見することができました。

本研究によって新たに明らかになった、白色脂肪細胞の褐色化を調節している新規のメカニズムは、従来にない生活習慣病の予防や改善方策(新しい視点からの肥満是正の戦略)につながることで期待されます。

本研究は、文部科学省 HPCI 戦略プログラム 分野1「予測する生命科学・医療および創薬基盤」の一環として実施したものです。