

各報道機関担当記者 殿

## 熱産生を抑えるホルモンを発見 ～抗酸化が逆にストレス!? → 還元ストレスを提唱～

近年、過剰な活性酸素（※1）による酸化ストレス（※2）が、老化、がん、生活習慣病の原因となることが注目されています。一方、適切に調節された活性酸素は、細胞内の情報伝達を促進し、刺激に対する身体の応答を助けています。

このたび、金沢大学 総合技術部 生命部門 高山 浩昭 技術専門職員、金沢大学医薬保健研究域医学系 内分泌・代謝内科学 篁 俊成 教授、東北大学、北海道大学、天使大学らの研究グループは、糖尿病で高まる抗酸化ホルモン セレノプロテインP（※3）が活性酸素を過剰に消去することで、褐色脂肪組織での熱産生を障害することを発見しました。このような過剰な抗酸化による機能障害を還元ストレス（※4）と提唱します。

脂肪組織にはエネルギーを蓄えるための白色脂肪組織と、エネルギーを燃焼して熱を産生するための褐色脂肪組織があります。この褐色脂肪組織を活性化してエネルギー消費を高めることが、将来の肥満治療法として期待されています。しかし、糖尿病患者では褐色脂肪組織での熱産生が低下していることが知られており、またその理由は分かっていませんでした。

今回研究グループでは、糖尿病患者で血中濃度が高まるホルモン セレノプロテインP に注目し、褐色脂肪熱産生に及ぼす影響を検討しました。その結果、

1. ヒトにおいて血中セレノプロテインP濃度が高ければ高いほど、糖取り込みで示される褐色脂肪組織の活性が低い
2. セレノプロテインPを生まれつき持たないマウスでは、熱産生ホルモン ノルアドレナリン（※5）の効果が高まり、熱産生タンパク UCP1（※6）がより活性化する
3. 培養褐色脂肪細胞では、熱産生ホルモンが細胞内のミトコンドリアからの活性酸素を高めることで、熱産生と糖取り込みを高める
4. セレノプロテインPあるいは抗酸化薬は、この熱産生に有用な活性酸素を除去して、熱産生ホルモンの作用を打ち消す

ことがわかりました。

本研究により、褐色脂肪組織からの熱産生には、適度なストレスが必要であることがわかりました。したがって、行き過ぎた抗酸化サプリの内服が、熱産生を抑えることで、肥満症や糖尿病の誘引となる可能性があります。

今後、褐色脂肪組織でのセレノプロテインPを標的とした新しい肥満症・糖尿病治療法の開発が期待されます。

本研究成果は、2022年3月29日（米国東部標準時）発行の米国科学雑誌「Cell Reports（セル・レポート）」オンライン版に掲載されました。

## 【研究の背景と経緯】

動物の身体には大きく分けて白色脂肪組織と褐色脂肪組織の2種類の脂肪組織が存在しています。白色脂肪組織はエネルギーを蓄えるための脂肪組織で、一般によく知られている皮下脂肪や内臓脂肪が該当します。一方で褐色脂肪組織は役割が全く異なり、脂肪を燃焼し熱を産生する脂肪組織です。褐色脂肪組織は特に新生児に多く存在しており、赤ちゃんの体温維持にとっても重要な役割を果たしていることが知られています。近年、この褐色脂肪組織を活性化して熱産生を高めることが将来の代謝疾患の治療法になるのではないかと注目を集めています。しかしながら、この褐色脂肪組織は肥満・糖尿病・加齢によって活性が低下することが報告されており、またその理由は十分に分かっていませんでした。

近年、過剰な活性酸素（※1）による酸化ストレス（※2）が、老化、がん、生活習慣病の原因となることが注目されています。一方、適切に調節された活性酸素は、細胞内の情報伝達を促進し、刺激に対する身体の応答を助けています。

研究グループではこれまでに、2型糖尿病患者では抗酸化能を持つホルモン セレノプロテイン P（※3）の血中濃度が上昇し、高血糖を増悪させること（Cell Metabolism 2010）、過剰なセレノプロテイン P が骨格筋に作用し運動の健康増進効果を弱めること（Nature Medicine 2017）を報告してきました。

## 【研究の内容】

研究グループでは今回、ヒト、マウス、培養褐色脂肪細胞の実験によりセレノプロテイン P が褐色脂肪組織での熱産生に及ぼす影響を調べ、以下のことを明らかにしました。

1. 健常成人男性43名の褐色脂肪活性と血中セレノプロテイン P 濃度を解析したところ、血中セレノプロテイン P 濃度が高い人ほど褐色脂肪活性が低いことが分かりました（図1）。
2. セレノプロテイン P 欠損マウスは正常なマウスと比べて、寒冷刺激後の褐色脂肪組織周囲（マウス背上部）の温度が高くなっていました（図2）。またセレノプロテイン P 欠損マウスは熱産生タンパク質 UCP1（※6）の活性が高くなっていました。このマウスに抗酸化剤を投与すると、UCP1の活性化はなくなりました。このことは、過剰な抗酸化力がむしろ熱産生を障害することを示しています。
3. 培養褐色脂肪細胞に熱産生ホルモンであるノルアドレナリン（※5）を投与すると活性酸素が増加し細胞温度が上昇しましたが、セレノプロテイン P を予め処置しておくことこれらのノルアドレナリンの作用が消失しました。
4. 抗酸化酵素のひとつである GPX4 を抑制しておくこと、褐色脂肪細胞でのセレノプロテ

イン P の作用が消失しました。このことは、セレノプロテイン P は GPX4 を介して熱産生抑制作用を発現することを示しています。

以上の結果から、セレノプロテイン P は褐色脂肪組織において熱産生を高める“良い活性酸素”を消去することで、熱産生を障害することが明らかになりました。健康な状態では、セレノプロテイン P は熱産生が高まりすぎないように調節する、ブレーキ役として働いていると想定されます。一方で糖尿病状態になるとセレノプロテイン P が過剰になってしまい、熱産生を低下させてしまうと考えられます（図 3）。

### 【意義と今後の展望】

本研究により、褐色脂肪組織からの熱産生には、適度なストレスが必要であることがわかりました。したがって、行き過ぎた抗酸化サプリの内服が、熱産生を抑えることで、肥満症や糖尿病の誘引となる可能性があります。

セレノプロテイン P の血中濃度は 2 型糖尿病患者や高齢者で上昇しています。このような方たちでは、セレノプロテイン P が過剰にあるために、褐色脂肪熱産生が低下している可能性があります。

今後、褐色脂肪組織でのセレノプロテイン P の産生あるいは作用を抑える薬剤が、エネルギー消費を亢進することで、肥満症・2 型糖尿病をはじめとする代謝疾患を改善する薬となることが期待されます。

本研究は、JSPS 科学研究費助成事業(基盤研究(B), 基盤研究(C), 若手研究), 武田財団研究助成金, MSD 生命科学財団, 加藤記念バイオサイエンス振興財団の支援を受けて実施されました。

### 【掲載論文】

雑誌名 : Cell Reports (セル・リポーツ) オンライン版

論文名 : Selenoprotein P-mediated reductive stress impairs cold-induced thermogenesis in brown fat

(セレノプロテイン P による還元ストレスは褐色脂肪組織における寒冷誘導熱産生を障害する)

著者： Swe Mar Oo<sup>1†</sup>, Hein Ko Oo<sup>1†</sup>, Hiroaki Takayama<sup>1,2†</sup>, Kiyoko-aki Ishii<sup>1,3</sup>, Yumie Takeshita<sup>1</sup>, Hisanori Goto<sup>1</sup>, Yujiro Nakano<sup>1</sup>, Susumu Kohno<sup>4</sup>, Chiaki Takahashi<sup>4</sup>, Hiroyuki Nakamura<sup>5</sup>, Yoshiro Saito<sup>6</sup>, Mami Matsushita<sup>7</sup>, Yuko Okamatsu-Ogura<sup>8</sup>, Masayuki Saito<sup>8</sup>, and Toshinari Takamura<sup>1,\*</sup>

スイ・マ・ウー<sup>1†</sup>, ヘイン・コ・ウー<sup>1†</sup>, 高山 浩昭<sup>1,2†</sup>石井 清朗<sup>1,3</sup>, 竹下 有美枝<sup>1</sup>, 後藤 久典<sup>1</sup>, 中野 雄二郎<sup>1</sup>, 河野 晋<sup>4</sup>, 高橋 智聡<sup>4</sup>, 中村 裕之<sup>5</sup>, 斎藤 芳郎<sup>6</sup>, 松下 真美<sup>7</sup>, 岡松 優子<sup>8</sup>, 斉藤 昌之<sup>8</sup>, 篁 俊成<sup>1,\*</sup>

(<sup>†</sup>equal contribution, \*corresponding author)

1. 金沢大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学
2. 金沢大学 総合技術部 生命部門
3. 金沢大学大学院 医学系研究科 システム生物学
4. 金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍分子生物学
5. 金沢大学大学院 先進予防医学研究科 公衆衛生学
6. 東北大学大学院 薬学研究科 生命薬学専攻
7. 天使大学 看護栄養学部 栄養学科
8. 北海道大学大学院 獣医学研究院 生化学教室

掲載日時：2022年3月29日午前11時（米国東部時間）にオンライン版掲載

## 【用語解説】

### ※1 活性酸素

体内に取り込まれた酸素の一部が活性化された状態をいいます。活性酸素は、他の物質に結びついたり働きかけたりする力が非常に強く、私たちの生命活動に欠かせないDNAやタンパク質を傷つけてしまいます。

### ※2 酸化ストレス

過剰な活性酸素が細胞や臓器にもたらすストレスです。DNAを傷つけたり、タンパク質や細胞の働きを阻害することで、老化、がん、生活習慣病のリスクを高めます。

### ※3 セレノプロテインP

セレノプロテインPは主に肝臓で産生され、必須微量元素であるセレン（Se）を末梢の臓器に輸送する分泌タンパク質です。活性酸素を消去する抗酸化作用も担っています

が、糖尿病などのエネルギー代謝疾患での役割は不明でした。研究グループはこれまでに、2型糖尿病患者ではセレノプロテインPの血中濃度が上昇すること、セレノプロテインPが糖尿病とその合併症の発症に寄与することを報告してきました。

#### ※4 還元ストレス

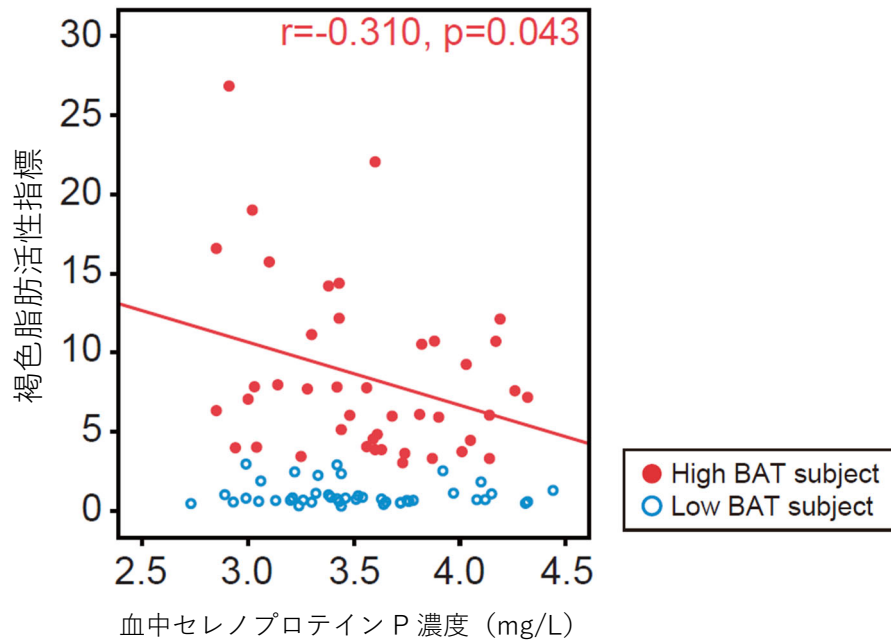
過剰な活性酸素は酸化ストレスとなり、老化、がん、生活習慣病のリスクを高めます。抗酸化薬はこのような病的な活性酸素を消去することで、酸化ストレスを減らします。一方、適切に調節された活性酸素は細胞内に情報が伝わることを促進し、刺激に対する身体の応答を助けています。過剰な抗酸化力は、このような生命活動に大切な働きをもつ活性酸素まで消去することで、むしろ生命活動を低下させます。今回、このような抗酸化力による細胞機能障害を還元ストレスと提唱します。このような還元ストレスが体内で生じるのか、それを担う分子が体内にあるのか、は不明でした。今回の研究で、セレノプロテインPは、体内で産生される還元ストレス分子であることがわかりました。

#### ※5 ノルアドレナリン

寒冷刺激に応答して交感神経から分泌されるホルモンで、褐色脂肪組織に作用すると熱産生を高める働きがあります。

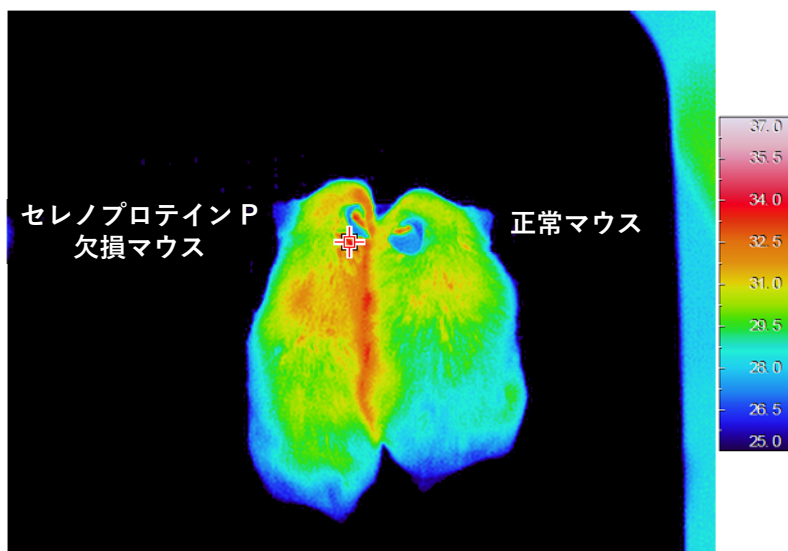
#### ※6 UCP1 (Uncoupling protein 1)

褐色脂肪組織のミトコンドリアに存在しているタンパク質で、エネルギーを消費して熱を産生する役割があります。UCP1を活性化してエネルギー消費を増加させることが将来の肥満治療法として注目されています。



**図 1. 褐色脂肪活性と血中セレノプロテインP濃度は負に相関する**

正常な褐色脂肪活性を持つ健常男性 43 名では、血中セレノプロテインP濃度が高い人ほど褐色脂肪活性が低くなっている。



**図 2. セレノプロテインP欠損マウスの高い体表面温度**

寒冷刺激後のセレノプロテインP欠損マウスは正常マウスと比べて、褐色脂肪組織周辺部（マウス背上部）の表面温度が高かった。

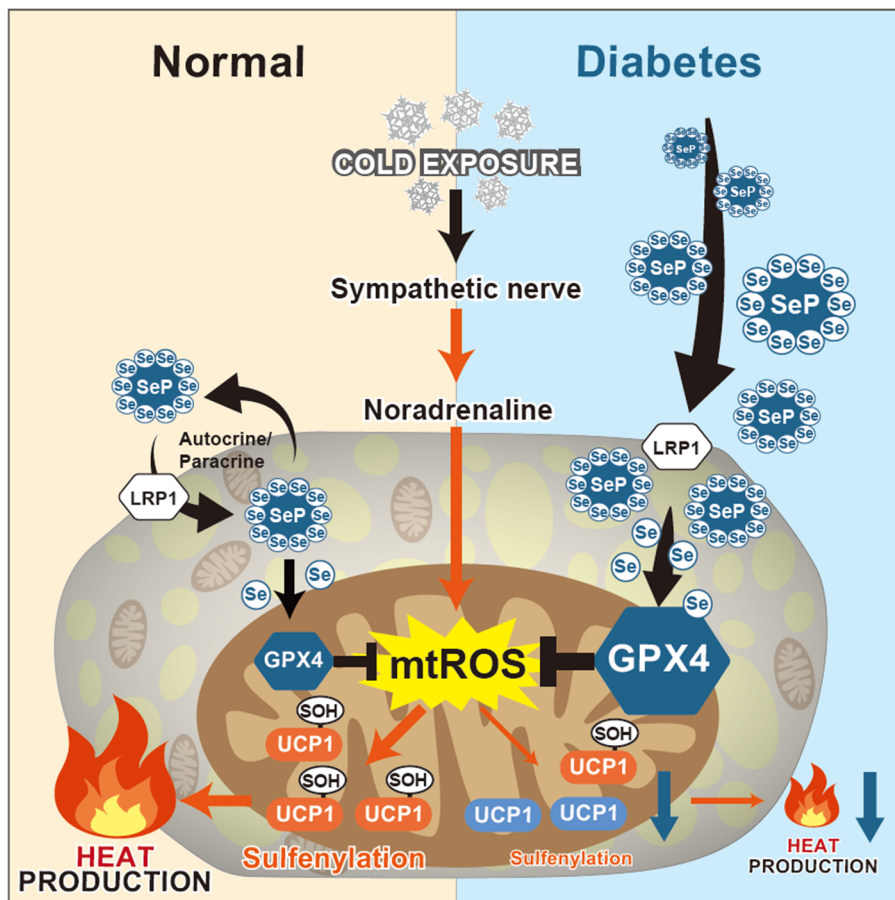


図3. セレノプロテインPによる褐色脂肪組織の熱産生障害

寒冷刺激によって交感神経が活性化するとノルアドレナリンが放出され、褐色脂肪細胞のミトコンドリアで活性酸素が生じる。この活性酸素は熱産生タンパク UCP1 を活性化し、熱産生を亢進させる。通常、セレノプロテイン P は GPX4 を介して活性酸素レベルを適切に調節し熱産生をコントロールしている。一方で糖尿病状態では、過剰なセレノプロテイン P が褐色脂肪組織に流入し、活性酸素を強力に消去することで熱産生を障害してしまう。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

高山 浩昭 (タカヤマ ヒロアキ)

金沢大学 総合技術部 生命部門 技術専門職員

E-mail : [htakayama@staff.kanazawa-u.ac.jp](mailto:htakayama@staff.kanazawa-u.ac.jp)



箕 俊成 (タカムラ トシナリ)

金沢大学医薬保健研究域医学系 内分泌・代謝内科学 教授

E-mail : [ttakamura@med.kanazawa-u.ac.jp](mailto:ttakamura@med.kanazawa-u.ac.jp)

Lab: <http://metabology.w3.kanazawa-u.ac.jp>

920-8640 石川県金沢市宝町 13-1

Tel +81-76-265-2711, Fax +81-76-234-4214

■ 広報担当

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係

堺 淳 (さかい あつし)

TEL : 076-265-2109

E-mail : [t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp](mailto:t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp)