

The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation

マウスの白色脂肪内における寒冷曝露誘導性褐色脂肪細胞の発生は主に白色から褐色脂肪細胞への分化転換によって決定される

G. Barbatelli,^{1*} I. Murano,^{1*} L. Madsen,^{2,3} Q. Hao,⁴ M. Jimenez,⁵ K. Kristiansen,² J. P. Giacobino,⁵ R. De Matteis,^{1,6} and S. Cinti¹

¹Department of Molecular Pathology and Innovative Therapies, Faculty of Medicine, University of Ancona (Politecnica delle Marche), Ancona, Italy; ²Department of Biology, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ³National Institute of Nutrition and Seafood Research, Bergen, Norway; ⁴Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; ⁵Department of Medical Biochemistry, Centre Médical Universitaire, Geneva, Switzerland; and ⁶Department of Biomolecular Science, University of Urbino, Urbino, Italy

要約

寒冷曝露後の白色脂肪組織(WAT)内で生成される褐色脂肪細胞の起源については不明である。ここでは、寒冷曝露後の WAT 内で生成された UCP1 免疫反応性のいくつかの褐色脂肪細胞は褐色と白色の混在した形態をしていることを示している。これらの細胞は典型的な褐色と白色脂肪細胞に見られるミトコンドリアを両方持つ。それはこの細胞が白色脂肪細胞から褐色脂肪細胞へ移行する過程の中間の段階にあることを示唆している。定量的電子顕微鏡観察により、寒冷曝露(6°C 10 日間)では WAT 内脂肪前駆細胞の増加は誘導されないということが明らかになった。 β_3 アドレナリン受容体ノックアウトマウスは寒冷曝露での褐色脂肪細胞の生成能率が落ちた。 β_3 アドレナリン受容体に対するアゴニストである CL316, 243 の投与は、寒冷曝露後に生成される褐色脂肪細胞と同じ典型的な形態的特徴を持った褐色脂肪細胞の生成を誘導する。対照的に、 β_1 アドレナリン受容体に対するアゴニストであるキサモテロールの投与は脂肪前駆細胞数の増加のみを誘導した。分化転換は β_3 アドレナリン受容体の活性に依存しており、脂肪前駆細胞の生成は β_1 アドレナリン受容体を仲介しているということがこの発見から示される。RT-qPCR 実験から寒冷曝露は熱産生に関わる遺伝子、褐色脂肪組織(BAT)内の特異的遺伝子発現が肩甲骨間の BAT と WAT で増加が誘導されることが明らかになった。WAT 内でのみ β_3 アドレナリン受容体の抑制によりこれらの遺伝子発現が減少した。さらに、寒冷曝露は WAT 内で C/EBP α をコードする遺伝子発現を増加させたが、Ccn1 の遺伝子発現は変化しなかった。我々のデータは寒冷曝露により WAT 内で誘導される褐色脂肪細胞の生成は β_3 アドレナリン受容体を介した分化転換が主であることを強く示している。