

脂肪組織-視床下部間の回路を介した新しい光応答性代謝調節

辻 忠孝

申請時：大阪大学大学院歯学研究科口腔外科学第一教室

現在：Harvard Medical School

Joslin Diabetes Center

要旨

近年、肥満の世界的な増加により、糖尿病や心疾患などの深刻な健康リスクが広がっています。現行の治療法は一部の患者に効果を示すものの、高額で副作用があり、持続的な効果を得られないケースも少なくありません。本研究では、これらの課題に対応する安価で持続可能な治療法の開発を目指しています。脂肪組織はエネルギーの貯蔵や消費だけでなく、さまざまな生理活性分子を分泌します。特に白色脂肪組織で高発現する光感受性タンパク質 Opsin3 (Opn3) に着目し、代謝機能改善の新たなメカニズムを探ります。実験の結果、青色光刺激が Opn3 を介してマウスおよびヒトの脂肪細胞や組織に作用し、皮下白色脂肪の蓄積を減少させることが確認されました。さらに、青色光刺激を受けた白色脂肪がヒスチジンの分泌を促進し、この分子が血液脳関門を通過して視床下部に到達することが示されました。視床下部内のヒスタミン作動性ニューロンが活性化され、その結果、交感神経系を介して褐色脂肪組織の活性が向上しました。この作用は、褐色脂肪組織内および血中のノルエピネフリン濃度の上昇によっても支持されています。これらの結果は、光刺激に応答する新たな脂肪組織-視床下部間の回路を明らかにするとともに、代謝障害治療への光療法の応用可能性を示唆しています。

内容

本研究の背景：

最近数十年で、肥満とその関連する代謝性心血管障害の蔓延が全世界で急増しています。肥満は、異常な脂肪蓄積を特徴とし、代謝や炎症に系統的な影響を及ぼす可能性があります。脂肪組織には異なる機能を持つ種類があり、白色脂肪組織（WAT）はエネルギーの主要な貯蔵場所であり、褐色脂肪組織及びベージュ脂肪組織（BAT）は熱産生器官としての役割を果たします。また、両脂肪組織は内分泌器官としても機能し、生理活性物質を分泌してエネルギー代謝を調節しています。

肥満は、遺伝的要因や環境要因（食事、運動、温度、光など）との相互作用の不均衡によって引き起こされます。特に光は、人間や動物の生理学および生化学的プロセスに重要な役割を果たし

ています。G タンパク質共役受容体（GPCR）のひとつである Opsin は光受容体として知られており、中でも Opsin3（Opn3）は 1999 年にマウスの小脳で発見され（PMID: 10234000）、2008 年にマウス組織の GPCR 発現プロファイリングにより Adipose Cluster に分類されました（PMID: 18984166）。最近の研究では、Opn3 が脂肪細胞機能の調節において非視覚的な役割を持つことが明らかにされています（PMID: 32040503）。青色光は脂肪細胞において代謝を調節するための Opn3-GPCR シグナリングを活性化し、寒冷環境下では脂肪分解を誘導します。Opn3 を特異的に欠損させたマウスは、寒冷に対する正常な体温調節ができないことが示されています（PMID: 31968245）。

また、脂肪組織は神経系と密接に関連しており、特に脳との間で情報を交換しています。脂肪組織からの感覚神経は中央神経系（CNS）に情報を伝達し、さらに交感神経系（SNS）を介して脂肪組織の代謝を調節します。この研究では、青色光が皮下白色脂肪組織（scWAT）の脂質蓄積を減少させ、肥満による代謝異常の改善をもたらすことが発見されました。この効果は scWAT における Opn3 に依存しており、光により scWAT からヒスチジンが放出され、視床下部のヒスタミンニューロンを活性化し、BAT を介して代謝を調整します。本研究では、肥満における代謝障害を改善するための脂肪組織-視床下部間の回路を介した新しい光応答性代謝調節機構を解明しています。

本研究の成果：

① A wireless closed-loop system for optogenetics stimulation の確立

2017 年に Shin G らが、wireless closed-loop system のデザイン設計を行い報告しました（PMID: 28132830）。今回、生体内の脂肪組織を直接照射できる光装置で、スイッチオン・オフが遠隔操作で可能なシステムを設計しました。光照射による熱産生の影響を排除するために、有意に熱上昇しない光照射のセッティングを行いました（PMID: 32040503, 図 1）。

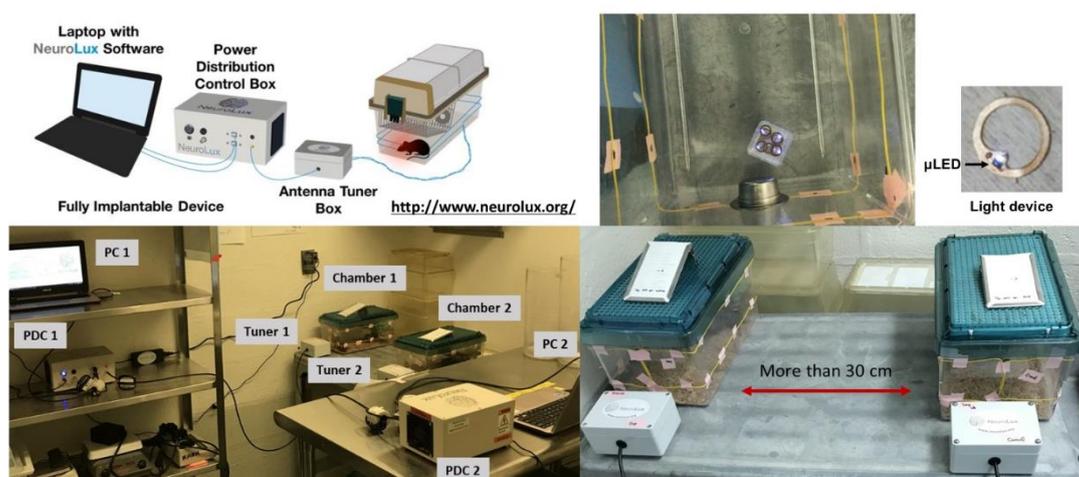
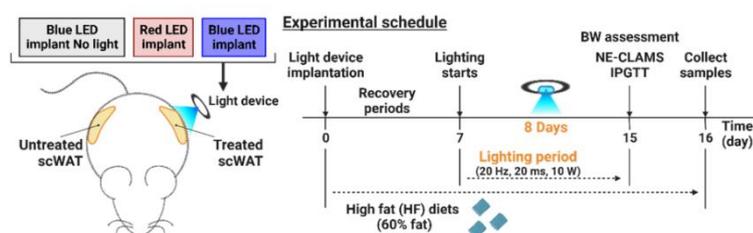


図 1. A wireless closed-loop system for optogenetic stimulation

② 青色光刺激は scWAT でのベージュ化を誘導せずに、脂質合成を減少させる

scWAT に対するオプトジェニックな青色光刺激が、マウスの高脂肪食（HFD）によって引き起こされる代謝機能障害を軽減するかどうかを検討しました。埋め込み可能な μ LED を使用し、8 日間の青色光（470 nm）照射は、オスのマウスにおいて体重増加、脂肪量、インスリン抵抗性を有意に減少させ、熱産生能力と糖耐性を向上させました。これらの効果はメスのマウスでは弱いものでした。メカニズム的には、青色光は scWAT における脂質蓄積を減少させ、ベージュ化を誘導することなく、脂質合成（Srebf1、Fasn、Acaca、Scd1）および脂肪分解（Pnpla2、Lipe）遺伝子の発現を抑制しました（図 2）。in vitro では、マウスおよびヒトの脂肪細胞における青色光照射は時間依存的な代謝変化を示し、短期間の照射は脂肪分解を促進し、長期間の照射は脂質合成と脂肪分解の両方を抑制しました。これらの発見は、青色光が脂肪代謝を調整し、肥満関連の代謝障害に対抗するための非侵襲的アプローチの潜在性を示しています。

Experimental Design



Treated scWAT in C57BL/6J male

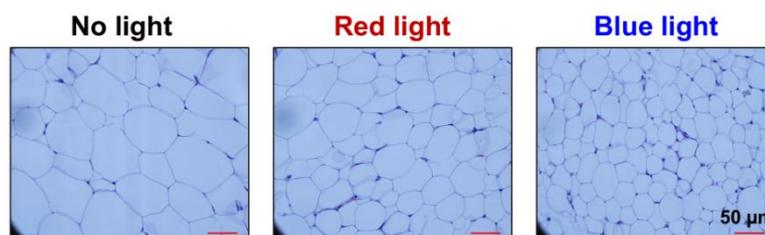


図 2. 青色光刺激は、皮下脂肪への脂質合成を減少させる

③ scWAT への青色光照射が褐色脂肪組織（BAT）を活性化させるトリガーとなる

scWAT に対する直接の青色光照射は、scWAT 内でのベージュ化を誘導することなく、熱生成と代謝を促進しました。代わりに、この処置は褐色脂肪組織（BAT）を交感神経系（SNS）活動の増加を通じて活性化させました。対照群と比較して、青色光照射群の BAT は多数のミトコンドリアの形態を維持し、トリグリセリドレベルが低く、脂肪分解および熱生成に関与する遺伝子（例：Ucp1、Prdm16、Elovl3）の発現が上昇しました。循環中のノルエピネフリン（NE）と BAT 内の NE レベルは上昇しましたが、scWAT における SNS 由来の NE の増加は検出されませんでした。青色光照射は scWAT における脂質合成を減少させましたが、血圧や心拍数には影響を与えなかったため、その代謝的利点は scWAT の直接的な SNS 刺激ではなく、BAT の活性化に起因していることを示しました。

④ 青色光の代謝効果は、皮下白色脂肪組織（scWAT）における光受容体 Opm3 を介して発現する

Opm3 の発現が scWAT において欠如している Opm3 全身ノックアウト（Opm3-GKO）マウスは、8 日間の青色光照射後に野生型（WT）マウスで観察された代謝的利点を示しませんでした。WT マウスとは異なり、Opm3-GKO マウスは体重増加、脂肪量の減少、またはグルコース耐性の改善が見られませんでした。青色光はノルエピネフリン（NE）レベル、BAT の熱生成能力、または BAT における熱生成および脂肪分解遺伝子の発現を増加させることができませんでした。さらに、青色光によって引き起こされる脂質代謝の変化や scWAT 内のトリグリセリドレベルの低下も Opm3-GKO マウスでは見られませんでした。これらの発見は、Opm3 が青色光の代謝効果を媒介するために不可欠であることを示唆しています。

⑤ 青色光が scWAT に照射されると、循環する代謝物に変化を引き起こす

メタボロミクス解析により、青色、赤色、無色光グループの間で異なる代謝プロファイルが明らかになり、青色光が特にアミノ酸代謝、特にヒスチジン代謝を変化させることが示されました（図 3）。循環するヒスチジンレベルの上昇は、オスおよびメスのマウスの両方で確認されましたが、この増加は Opm3-GKO マウスでは見られませんでした。青色光処理を受けた scWAT では、ヒスチジンレベルも有意に高く、循環するヒスチジンと scWAT 中のヒスチジン含量との間に正の相関関係が観察されました。青色光の照射は、ヒスチジンをヒスタミン（Hdc）およびカルノシン（Carns1）に変換する酵素の発現を、マウスおよびヒトの白色脂肪細胞の両方で抑制し、青色光がヒスチジンの蓄積と scWAT からの放出を促進することを示唆しています。これらの発見は、青色光による代謝効果が scWAT 由来のヒスチジンを生理活性のある循環因子として関与させていることを示唆しています。

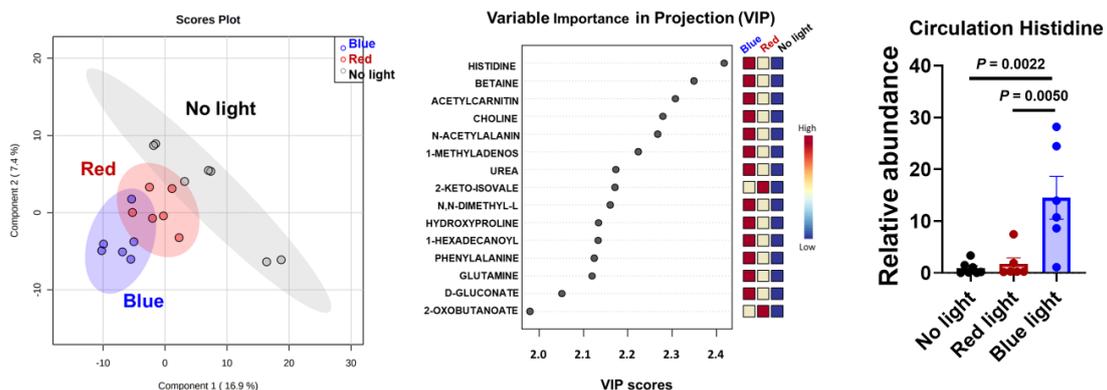


図 3. 皮下脂肪への青色光刺激が循環するヒスチジン量を増加させる

⑥ 青色光が scWAT に照射されると、循環するヒスチジンが増加し、これが視床下部のヒスタミン作動性ニューロンを活性化させ、交感神経系（SNS）を介して褐色脂肪組織（BAT）の活性化を促進する

腹腔内に L-ヒスチジンを投与すると、BAT の熱生成および脂肪分解関連遺伝子の発現が用量依存的に増加し、これは青色光照射の効果を反映しています。ヒスチジンの体重および脂肪量への影響は、HDC 阻害剤 FMH によってブロックされ、ヒスチ

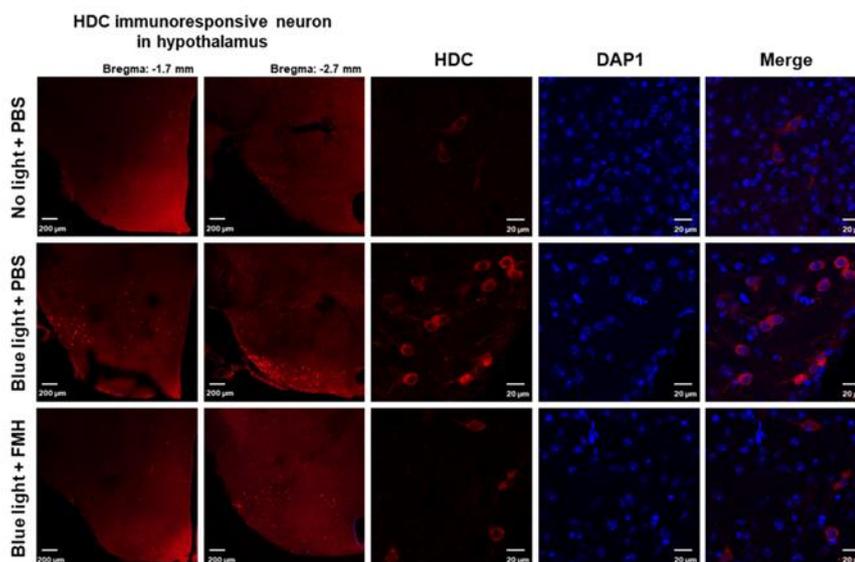


図 4. 皮下脂肪への青色光刺激が視床下部のヒスタミン作動性ニューロンを活性化する

ジンは BAT に直接影響を与えるのではなく、神経伝達物質としてのヒスタミンへの変換を介して作用することが示唆されています。青色光処理により視床下部の HDC レベルとヒスタミン応答性ニューロンが増加し、この効果は FMH の投与によって消失しました（図 4）。さらに、青色光は BAT におけるチロシン水酸化酵素（Tyrosine hydroxylase: Th）のタンパク質を増加させ、これは SNS 活性化のマーカであり、FMH によって逆転されました。免疫蛍光染色により、青色光照射後の BAT において Th 陽性神経繊維が増加していることが確認され、FMH によって抑制されました。これらの発見は、青色光による代謝的変化がヒスタミン依存の視床下部-SNS-BAT 軸を介して調節されていることを示しています。

⑦ 青色光による代謝の変化は、ヒスチジン脱炭酸酵素拮抗薬または BAT の神経切断によって抑制される

ヒスチジン脱炭酸酵素（HDC）を FMH で阻害すると、食物摂取量に影響を与えずに、青色光による脂肪蓄積および体重の減少が無くなりました。FMH はまた、青色光によって引き起こされる BAT の熱生成および脂肪分解関連遺伝子の発現の増加、循環ノルエピネフリン（NE）レベルの上昇も抑制しましたが、循環中のヒスチジンには変化が見られませんでした。また、BAT の神経切断は、青色光による BAT の熱生成や遺伝子発現の増加、体重減少やグルコース耐糖能の改善などの代謝的利益を消失させました。しかし、青色光は依然として scWAT の質量を直接減少させ、循環するヒスチジンを増加させており、これは局所的な効果を示しています。

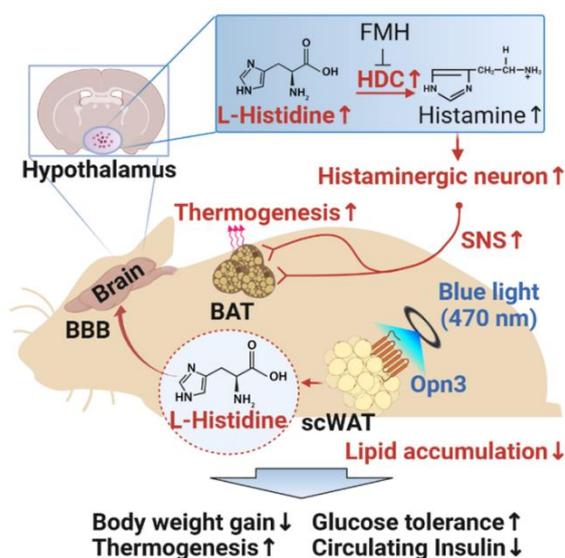


図 5. 脂肪組織-視床下部間の回路を介した新しい光応答性代謝調節

全体として、これらの発見は青色光照射が循環するヒスチジンを増加させ、視床下部のヒスタミン作動性ニューロンを活性化し、SNS 駆動の BAT 熱生成を促進する光応答性の脂肪-視床下部軸を強調しています (図 5)。これが青色光の代謝的利益にとって重要であることが示されており、現在、増加する肥満疫病に対する光ベースの治療法を開発するための分子メカニズムを提供しています。

発表業績一覧

■論文

1. Xiao L, De Jesus DF, Ju CW, Wei JB, Hu J, DiStefano-Forti A, Gonzales VS, Tsuji T, Wei S, Blüher M, Tseng YH, He C, Kulkarni RN. Divergent roles of m(6)A in orchestrating brown and white adipocyte transcriptomes and systemic metabolism. *Nat Commun.* 2025 Jan 9;16(1):533. PMID: 39788955.
2. Xiao L, De Jesus DF, Ju CW, Wei JB, Hu J, DiStefano-Forti A, Tsuji T, Cero C, Männistö V, Manninen SM, Wei S, Ijaduola O, Blüher M, Cypess AM, Pihlajamäki J, Tseng YH, He C, Kulkarni RN. m(6)A mRNA methylation in brown fat regulates systemic insulin sensitivity via an inter-organ prostaglandin signaling axis independent of UCP1. *Cell Metab.* 2024 Oct 1;36(10):2207-2227.e9. PMID: 39255799.
3. Wang CH†, Tsuji T†, Wu LH, Yang CY, Huang TL, Sato M, Shamsi F, Tseng YH. Endothelin 3/EDNRB signaling induces thermogenic differentiation of white adipose tissue. *Nat Commun.* 2024 Aug 22;15(1):7215. PMID: 39174539. (†Co-first author)
4. Tsuji T, Tolstikov V, Zhang Y, Huang TL, Camara H, Halpin M, Narain NR, Yau KW, Lynes MD, Kiebish MA, Tseng YH. Light-responsive adipose-hypothalamus axis controls metabolic regulation. *Nat Commun.* 2024 Aug 8;15(1):6768. PMID: 39117652.

5. Tsuji T, Tseng YH. Adipose tissue-derived lipokines in metabolism. *Curr Opin Genet Dev.* 2023 Aug; 81:102089. Review. PMID: 37473635.
6. Iwasaki K, Lalani B, Kahng J, Carapeto P, Sanjines S, Hela F, Abarca C, Tsuji T, Darcy J, Bartke A, Tseng YH, Kulkarni RN, Aguayo-Mazzucato C. Decreased IGF1R attenuates senescence and improves function in pancreatic β -cells. *Front Endocrinol.* 2023; 14:1203534. PMID: 37441495.
7. Tsuji T, Zhang Y, Tseng YH. Generation of Brown Fat-Specific Knockout Mice Using a Combined Cre-LoxP, CRISPR-Cas9, and Adeno-Associated Virus Single-Guide RNA System. *J Vis Exp.* 2023 Mar 24;(193). PMID: 37036212.
8. Sugimoto S, Mena HA, Sansbury BE, Kobayashi S, Tsuji T, Wang CH, Yin X, Huang TL, Kusuyama J, Kodani SD, Darcy J, Profeta G, Pereira N, Tanzi RE, Zhang C, Serwold T, Kokkotou E, Goodyear LJ, Cypess AM, Leiria LO, Spite M, Tseng YH. Brown adipose tissue-derived MaR2 contributes to cold-induced resolution of inflammation. *Nat Metab.* 2022 Jun;4(6):775-790. PMID: 35760872.
9. Tsuji T, Bussberg V, MacDonald AM, Narain NR, Kiebish MA, Tseng YH. Transplantation of Brown Adipose Tissue with the Ability of Converting Omega-6 to Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Counteracts High-Fat-Induced Metabolic Abnormalities in Mice. *Int J Mol Sci.* 2022 May 10;23(10). PMID: 35628137.
10. Sato M†, Tsuji T†, Yang K, Ren X, Dreyfuss JM, Huang TL, Wang CH, Shamsi F, Leiria LO, Lynes MD, Yau KW, Tseng YH. Cell-autonomous light sensitivity via Opsin3 regulates fuel utilization in brown adipocytes. *PLoS Biol.* 2020 Feb;18(2): e3000630. PMID: 32040503. (†Co-first author)

受賞

- 2024年 The First Place Poster Award, Joslin Diabetes Research Day, Joslin Diabetes Center
- 2024年 The Eleanor and Miles Shore Program Award in Medicine, Harvard Medical School
- 2024年 The Winner of The Presidential Poster Competition, The Endocrine Society
- 2024年 The Outstanding Abstract Award, The Endocrine Society
- 2021年 American Heart Association postdoctoral fellowship