

2025 年 7 月 14 日
東京科学大学
科学技術振興機構（JST）

女性の体がカロリーをより多く消費する理由を解明 －褐色脂肪組織におけるミトコンドリアと PGC-1 α の役割－

【ポイント】

- PGC-1 α というタンパク質がメスに特異的に働く（作用する）ことで、ミトコンドリアのリン脂質合成を促進し、ミトコンドリア機能を高める結果、メスの褐色脂肪組織における高いカロリー消費能を実現していることを、マウスを使った実験で明らかにしました。
- PGC-1 α ノックアウトマウスなどの遺伝子改変動物を用い、トランスクリプトーム解析、メタボローム解析、リピドーム解析など、多角的かつ網羅的な解析を組み合わせて、この性差メカニズムを詳細に解明しました。
- 本研究成果は、カロリー消費を高める新たなアプローチや薬剤の開発につながる可能性があり、肥満や糖尿病の予防・治療への応用が期待されます。

【概要】

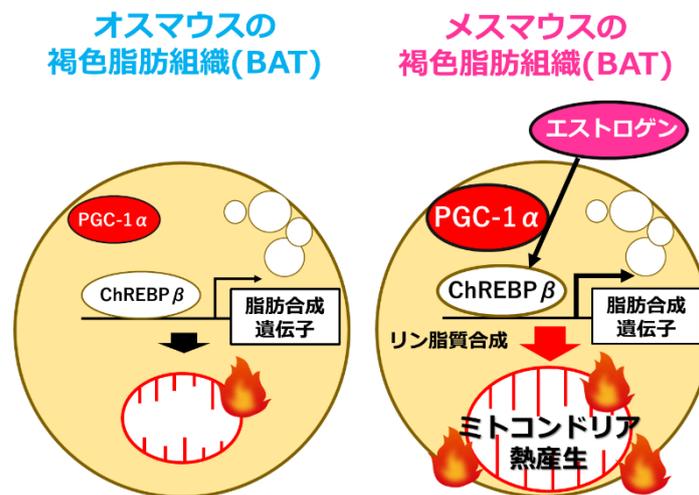
東京科学大学（Science Tokyo）大学院医歯学総合研究科 分子内分泌代謝学分野の辻本和峰助教、竹内彬大学院生、青木惇大学院生、山田哲也教授らの研究チームは、東京大学 大学院薬学系研究科の河野望准教授、可野邦行助教、青木淳賢教授らの研究チームと共同で、脂肪を燃やしてカロリーを消費する**褐色脂肪組織（BAT；Brown Adipose Tissue、用語 1）**に見られる男女差の仕組みを明らかにしました。

女性は男性よりも糖尿病や肥満になりにくいことが知られていますが、その理由は十分に解明されていませんでした。研究グループは、体温を維持するためにエネルギーを消費する BAT に着目し、その性差について詳しく調べました。その結果、メスマウスの BAT では PGC-1 α というタンパク質が多く作られ、メス特有の分子メカニズムを通じて**ミトコンドリア（用語 2）**のリン脂質合成を促進し、それによってミトコンドリア機能を向上させることで、高い熱産生機能およびカロリー消費能を担っていることが明らかになりました。

この知見は、個体のカロリー消費における性差に対する新たな理解を促すものです。また、肥満症や肥満に伴う糖尿病は、我が国のみならず世界的にも増加しており、深刻な健康問題の要因となるだけでなく、大きな社会問題ともなっていますが、その予防や改善は容易ではありません。今回得られた知見を発展させることにより、食事療法の実施に加えて、カロリー消費を促進することで肥満症や肥満に伴う糖尿病を予防・

改善する手法や、新規薬剤の開発につながることを期待されます。

本成果は、7月14日（現地時間）付で「*Nature Communications*」誌に掲載されました。



褐色脂肪組織によるカロリー消費の性差の仕組み

●背景

肥満は、2型糖尿病や脂質異常症といった代謝性疾患、さらには脳梗塞や心筋梗塞といった心血管疾患の主な原因の一つです。これらの疾患の有病率の上昇は、深刻な社会問題となっています。女性（特に閉経前の女性）は、同年代の男性に比べて糖尿病や心血管疾患の有病率が低いことが知られています。このような「女性の優位性」については、性ホルモンや遺伝的要因、ライフスタイルなどの観点からさまざまな研究が行われてきましたが、その根本的なメカニズムはまだ十分に解明されていませんでした。

褐色脂肪組織（BAT）は、エネルギー基質を分解して熱エネルギーとして放出する、独自のカロリー消費能を持つ組織です。ヒトにおいては、BATの量が多いほど糖尿病や心血管疾患のリスクが低いことが報告されています [参考文献 1]。また、BATは肥満や関連疾患の予防・治療において有望なターゲットとされています。特に女性は、BATの量だけでなく代謝活性も男性より高いことが明らかになっており [参考文献 1]、BATが女性の代謝上の利点に寄与している可能性があります。

げっ歯類のBATにおいても、性別による組織学的・機能的な違いが存在することが知られています。たとえば、メスのラットのBATでは、オスに比べてミトコンドリアが大きく密集しており、熱産生を担う脱共役タンパク質1 (UCP-1 (uncoupling protein-1)、用語 3) も、メスで多く発現しています [参考文献 2]。これらの知見は、メスのBATがオスよりも代謝活性が高いことを示唆しています。しかし、こうした性差の背景にある分子メカニズムについては、これまで十分に解明されていませんでした。

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ 共活性化因子 1 α (PGC-1 α) は、ミトコンドリアのエネルギー代謝を制御する重要なタンパク質であり、BATにおける熱産

生を調節しています。本研究では、BAT における PGC-1 α の機能に性差があることを発見しました。さらに、メスマウスの BAT では、PGC-1 α がオスとは異なる独自のメカニズムによって熱産生およびカロリー消費の調節を促進し、全身のカロリー消費を高める役割を果たしていることを明らかにしました。

●研究成果

まず、BAT の熱産生活性およびカロリー消費能が、オスマウスよりもメスマウスで高いことを確認しました。次に、両性のマウスにおいて脂肪細胞で PGC-1 α をノックアウト（除去）したところ、メスでのみミトコンドリアの構造変化（クリステ（用語 4）の短縮、図 1）および BAT の熱産生・カロリー消費能の低下（図 2）が見られました。

この原因を探るため、遺伝子発現の変化を網羅的に解析した結果、Chrebp β （用語 5）およびその下流の脂肪合成に関連する遺伝子の発現が、メスのノックアウトマウスでのみ低下していることが判明しました（図 3）。次に、メスの BAT において Chrebp β をノックダウン（抑制）すると、脂肪合成に関連する遺伝子の発現が減少し、クリステの短縮とともに、BAT のカロリー消費能が低下することが確認されました（図 4）。

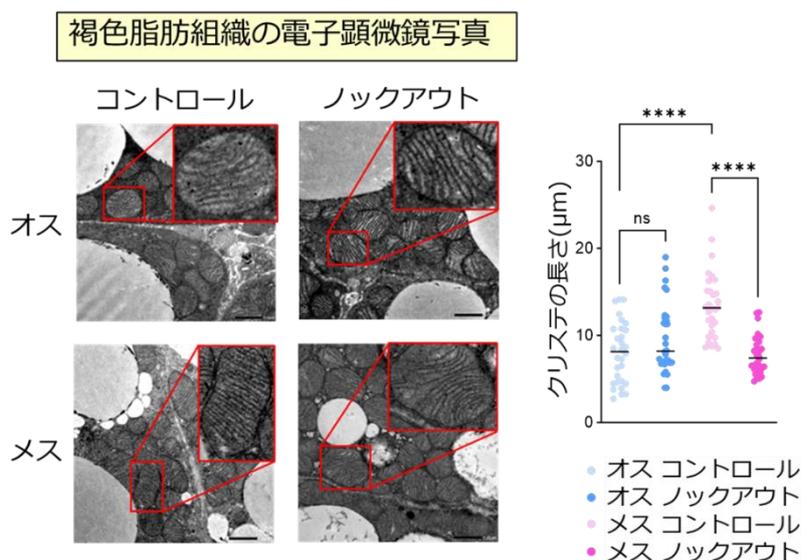
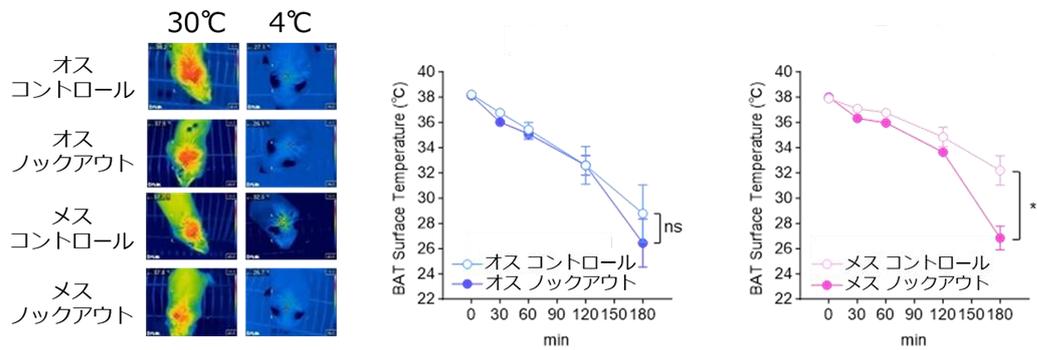


図 1. PGC-1 α のノックアウトによるミトコンドリアの形態変化はメスのみで認められる

サーモグラフィによる褐色脂肪組織の温度の評価



代謝解析装置による褐色脂肪組織のカロリー消費の評価

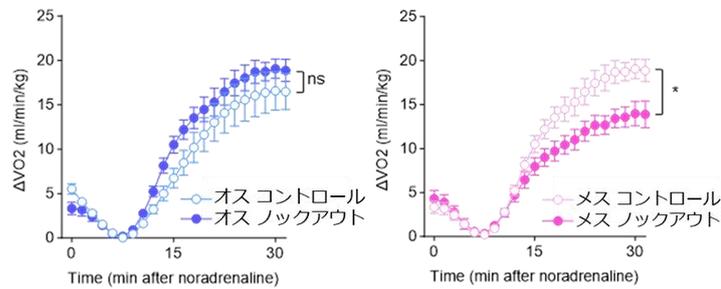


図 2. PGC-1 α のノックアウトによる熱産生/カロリー消費の低下はメスのみで認められる

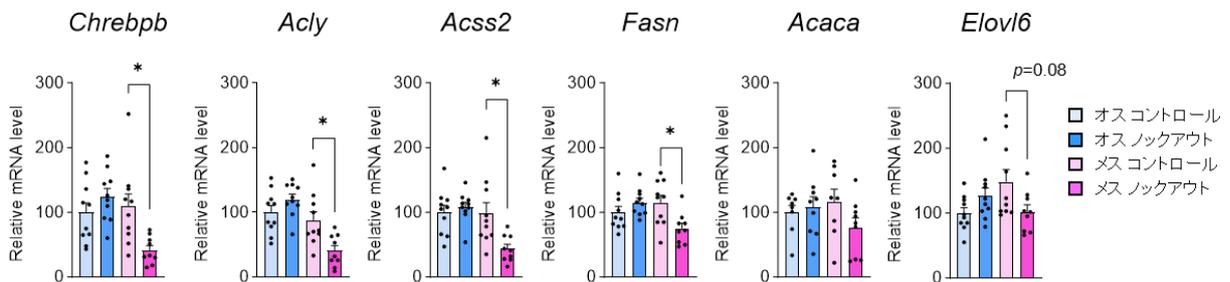


図 3. PGC-1 α のノックアウトによる脂肪合成に関連する遺伝子の発現の低下はメスのみで認められる

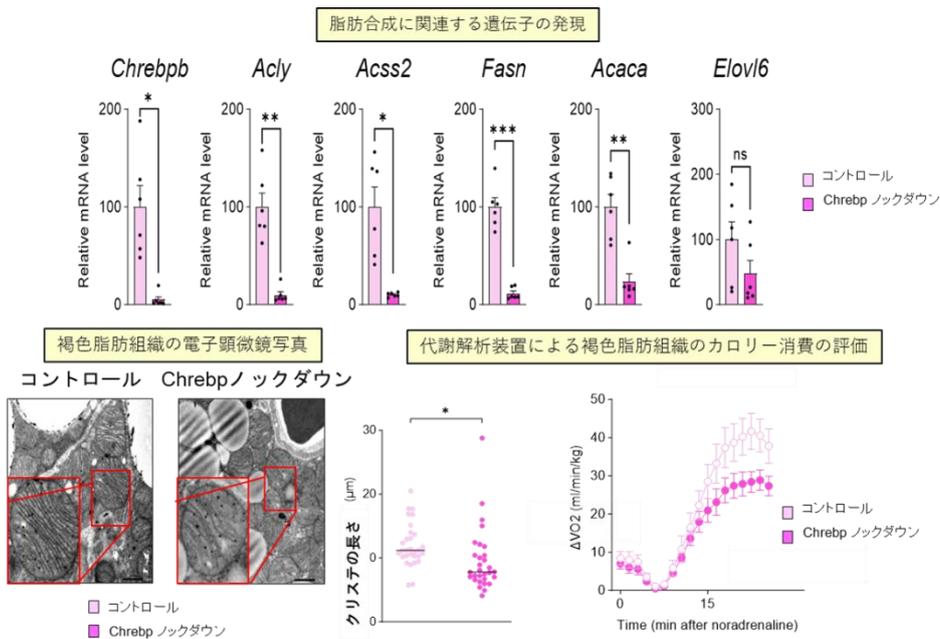


図 4. Chrebp ノックダウンにより脂肪合成に関連する遺伝子の発現、ミトコンドリアのクリステ長、カロリー消費が低下

さらに、BAT の脂質構成を質量分析計により網羅的に解析したところ、PGC-1 α をノックアウトすることで、メスマウスにおいてのみ、ミトコンドリアの構造や機能維持に重要なリン脂質（エーテル結合ホスファチジルエタノールアミン (PE) やカルジオリピン (CL) など）が減少することが明らかとなりました（図 5）。

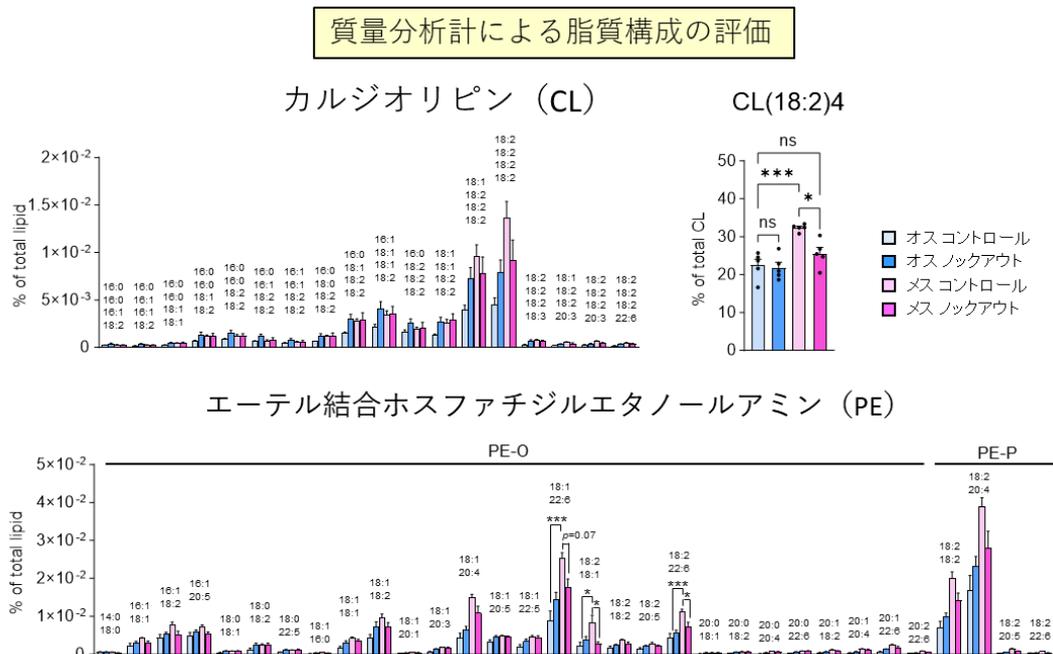


図 5. PGC-1 α のノックアウトにより、ミトコンドリアの構造や機能に重要な役割を担っているリン脂質がメスのみで減少した

次に、PGC-1 α がメス特異的に Chrebp β の転写調節に関与している仕組みを明らかにするため、ATAC シーケンスを用いてゲノム全体のクロマチンアクセシビリティ（用語 6）を評価しました。その結果、Chrebp β の転写開始部位近傍におけるクロマチンアクセシビリティは、メスの BAT でオスよりも高く、PGC-1 α ノックアウトマウスではこの性差が消失していました（図 6）。つまり、PGC-1 α はメス特異的に Chrebp β 遺伝子座のクロマチンを開いた状態に保つことで、同遺伝子の発現を促進していることが示されました。

ATACシーケンスによるクロマチンアクセシビリティの評価

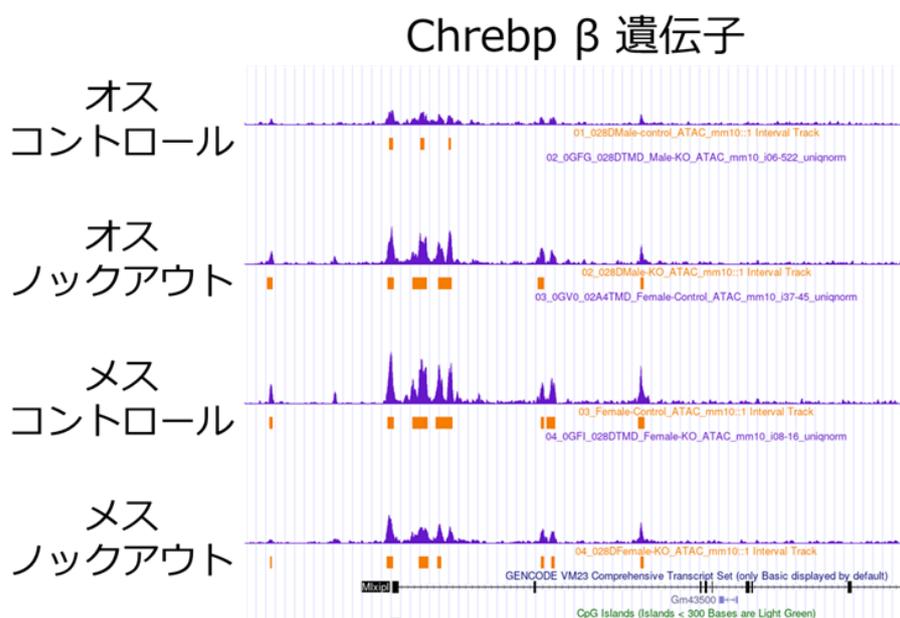


図 6. Chrebp β の転写開始部位に近い場所のクロマチンアクセシビリティは、メスの BAT の方がオスの BAT よりも高く、PGC-1 α のノックアウトによりこの性差は消失した

さらに、エストロゲンがメスマウスの BAT においてのみ Chrebp β および脂肪合成に関連する遺伝子の発現を増加させること、そしてその作用が PGC-1 α に依存していることも明らかになりました（図 7）。

エストロゲン (E2) の添加が脂肪合成に関連する遺伝子の発現に及ぼす影響の評価 (ex vivo)

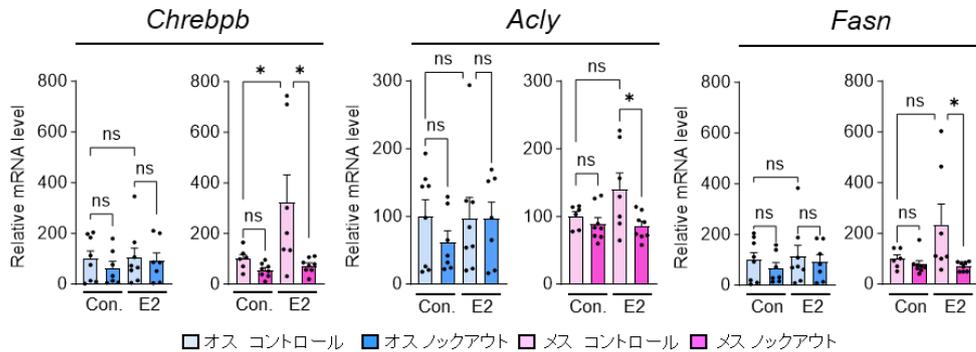


図 7. エストロゲンが Chrebpβ およびその下流の脂肪合成に関連する遺伝子の発現をメスのみで増加させ、またその影響は、PGC-1α に依存している

以上の結果から、PGC-1α はエストロゲンと協調して、メスマウスにおいてのみミトコンドリアの構造や機能に重要なリン脂質の合成を制御し、ミトコンドリアの機能を高めることで、BAT の熱産生および全身のカロリー消費におけるメスの優位性を形成していることが明らかになりました。

●社会的インパクト

肥満やそれに伴う 2 型糖尿病は、日本のみならず世界中で増加しており、深刻な健康問題であると同時に社会問題も引き起こしています。しかし、その予防や改善は容易ではありません。今回得られた知見を発展させることで、食事療法に加え、カロリー消費を促進する新たな方法や薬剤の開発が進み、肥満およびそれに伴う糖尿病の予防や改善につながることを期待されます。

本研究では、BAT のミトコンドリア構造および機能に性差が存在すること、そしてその差異に PGC-1α が重要な役割を果たしていることを明らかにしました。一方で、BAT 以外の臓器、たとえば肝臓、脳、骨格筋など、ミトコンドリアを多く含む組織においても、女性のミトコンドリアは男性よりも高いエネルギー産生能力を持つことが報告されています [参考文献 3]。

本研究の成果は、BAT にとどまらず、こうした他の臓器・組織における機能の性差や、それに関連する疾患における性差のメカニズムの理解にも寄与すると考えられます。ひいては、性別に基づいた個別化医療の発展にも貢献することが期待されます。

●今後の展開

本研究で明らかになった PGC-1α を介した性差特異的な分子メカニズムについて、今後はその詳細をさらに解明していく予定です。特に、PGC-1α がどのようにエストロゲンと連携し、ミトコンドリア機能や脂質代謝を制御しているのかを掘り下げることによって、エネルギー代謝の性差の理解が一層深まると期待されます。

また、こうした基礎的な知見を応用し、将来的にはカロリー消費を促進する新たな治療法や薬剤の開発につなげることを目指しています。肥満や糖尿病の予防・改善に向けた選択肢を広げる一助となるよう、引き続き研究を進めていきます。

●付記

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) の科学研究費助成事業 (22H03126)、(21K16350) および科学技術振興機構 (JST) のムーンショット型研究開発事業 (JPMJPS2023) による支援を受けました。

●科学技術振興機構 (JST) ムーンショット型研究開発事業

片桐秀樹プロジェクトマネージャーからのコメント

本研究により得られた知見は、個体のエネルギー消費に認められる性差の新たな理解を促すものである。このことは肥満のなりやすさのメカニズムを明らかにするもので、糖尿病未病段階を解明し正常に回復させる手法/薬剤の開発につながることを期待され、本ムーンショット目標2の目的にまさに合致する画期的な成果と考える。

【参考文献】

- [1] Becher, T. et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *Nat. Med.* 27, 58-923 65 (2021)
- [2] Quevedo, S., Roca, P., Pico, C. & Palou, A. Sex-associated differences in cold-induced UCP1 synthesis in rodent brown adipose tissue. *Pflugers Arch.* 436, 689-695 (1998).
- [3] Ventura-Clapier, R. et al. Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies. *Clin. Sci. (Lond)* 131, 803-822 (2017).

【用語説明】

- (1) **褐色脂肪組織 (BAT ; Brown Adipose Tissue)** : 脱共役タンパク質 (UCP-1) を発現するミトコンドリアを含み、熱産生およびカロリー消費を担う脂肪組織。
- (2) **ミトコンドリア** : 細胞内に存在する小器官であり、電子伝達系によりミトコンドリア内膜を挟んで形成される電位勾配を利用して、ATP 合成酵素によって ATP を産生する。
- (3) **UCP-1 (uncoupling protein-1)** : ミトコンドリア内膜に存在する H⁺ (プロトン) 輸送体として機能するタンパク質。ミトコンドリアの電子伝達系によって形成された電位勾配を消失させることで、電子伝達系と ATP 合成を切り離し (脱共役)、その過程でエネルギーを熱として放散する役割を担う。
- (4) **クリステ** : ミトコンドリア内膜に存在する管状に折りたたまれた構造で、電子

顕微鏡では櫛（くし）状の形態として観察される。電子伝達系や UCP-1 は、内膜の中でもこのクリステ上に多く存在する。

- (5) **Chrebp β** ：脂肪合成に関連する複数の遺伝子の発現を制御するマスター転写因子。
- (6) **クロマチンアクセシビリティ**：クロマチン構造の局所的な「ゆるみ」によって生じるアクセスのしやすさのこと。アクセシビリティが高まることで転写複合体が DNA に結合しやすくなり、標的遺伝子の発現が促進される。

【論文情報】

掲載誌：*Nature Communications*

論文タイトル：Sex difference in BAT thermogenesis depends on PGC-1 α -mediated phospholipid synthesis in mice

著者：Akira Takeuchi^{1*}, Kazutaka Tsujimoto^{1* †}, Jun Aoki^{1*}, Kenji Ikeda¹, Nozomu Kono², Kuniyuki Kano², Yoshihiro Niitsu¹, Masato Horino¹, Kazunari Hara¹, Rei Okazaki¹, Ryo Kaneda¹, Masanori Murakami¹, Kumiko Shiba^{1,3}, Chikara Komiya¹, Junken Aoki², Tetsuya Yamada^{1 †}

¹Department of Molecular Endocrinology and Metabolism, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Institute of Science Tokyo, Tokyo 113-8510, Japan.

²Laboratory of Health Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, Tokyo, Japan.

³The Center for Personalized Medicine for Healthy Aging, Institute of Science Tokyo, Tokyo, Japan.

(*Contributed equally to this work as the first author, and † corresponding author)

DOI：10.1038/s41467-025-61219-w

【研究者プロフィール】

辻本 和峰（ツジモト カズタカ） Kazutaka TSUJIMOTO

東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 分子内分泌代謝学分野 助教

研究分野：糖・エネルギー代謝調節メカニズム、肥満、糖尿病などの病態解明や治療法開発

竹内 彬（タケウチ アキラ） Akira TAKEUCHI

東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 分子内分泌代謝学分野 大学院生

研究分野：糖・エネルギー代謝調節メカニズム、肥満、糖尿病などの病態解明や治療法開発

青木 惇 (アオキ ジュン) Jun AOKI

東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 分子内分泌代謝学分野 大学院生

研究分野：糖・エネルギー代謝調節メカニズム、肥満、糖尿病などの病態解明や治療法
開発

山田 哲也 (ヤマダ テツヤ) Tetsuya YAMADA

東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 分子内分泌代謝学分野 教授

研究分野：糖・エネルギー代謝調節メカニズム、肥満、糖尿病などの病態解明や治療法
開発

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 分子内分泌代謝学分野

教授 山田 哲也

Email: tyamada.mem[at]tmd.ac.jp

TEL: 03-5803-5966 FAX: 03-5803-0261

同 助教 辻本 和峰

Email: ktsujimoto.mem[at]tmd.ac.jp

TEL: 03-5803-5216 FAX: 03-5803-0172

(報道取材申し込み先)

東京科学大学 総務企画部 広報課

取材申し込みフォーム：<https://forms.office.com/r/F3shqsN7zY>

Email: media[at]adm.isct.ac.jp

TEL: 03-5734-2975 FAX: 03-5734-3661



科学技術振興機構 広報課

Email: jstkoho[at]jst.go.jp

TEL: 03-5214-8404 FAX: 03-5214-8432

(JST 事業に関すること)

科学技術振興機構 ムーンショット型研究開発事業部

松尾 浩司

Email: moonshot-info[at]jst.go.jp

TEL: 03-5214-8419 FAX: 03-5214-8427