

[招待論文：総説・レビュー論文]

熱を作る脂肪の最新動向

肥満率 30% のブロンクスからのメッセージ

The Latest Trends in Thermogenic Adipose Tissues

A Message from the Epicenter of Obesity Pandemic

篠田 幸作

アルバートアインシュタイン医科大学糖尿病研究センター助教

Kosaku Shinoda

Assistant Professor, Department of Medicine Diabetes Research Center, Albert Einstein College of Medicine

Correspondence to: kosaku.shinoda@einsteinmed.edu

Abstract: 肥満は、太っているという外見の問題に留まらず、耐糖能異常、脂質異常症、高血圧、冠動脈疾患、脂肪肝など、生命を脅かすさまざまな健康障害を引き起こす。全世界的に肥満は増加の一途を辿っており、食習慣、生活習慣の改善のみでは対応できない「パンデミック」の様相を呈している。そこで注目されているのが、高いエネルギー消費能により抗肥満効果を持つ特殊な脂肪組織、褐色脂肪組織 (Brown Adipose Tissue: BAT) である。寒冷に対する抵抗メカニズムとして進化した BAT だが、近年の活発な臨床研究で、肥満¹⁾、耐糖能異常²⁾、脂質異常³⁾、冠動脈疾患⁴⁾を防ぐことが証明されている。本稿は、2021年から2022年に発表された最新のBAT研究の論文を、オムニバス形式で紹介し、BATが増殖・活性化する過程・メカニズムを読み解くことを目的とする。

Obesity is not only a problem of appearance, but also causes various life-threatening diseases such as glucose intolerance, dyslipidemia, hypertension, coronary artery disease, and hepatic steatosis. Obesity is on the rise worldwide, and it has become a “pandemic” that cannot be addressed only by improving lifestyles. In response to the obesity pandemic, attention has focused on Brown Adipose Tissue (BAT), a special type of adipose tissue that has anti-obesity effects due to its high energy consumption capacity. Although BAT evolved as a cold resistance mechanism, recent clinical studies have demonstrated that it prevents obesity¹⁾, glucose intolerance²⁾, dyslipidemia³⁾, and coronary artery disease⁴⁾. This paper presents the latest BAT research published in 2021-2022 in an omnibus format, and aims to decipher the mechanism of BAT growth and activation.

Keywords: 脂肪細胞、糖尿病、代謝、ゲノミクス、健康格差
adipocyte, diabetes, metabolism, genomics, health equity

はじめに

筆者は、2011年に、プロテオーム研究でSFC後期博士課程を修了し、アメリカはサンフランシスコに研究留学に渡った。アメリカは居心地が良く、ビザの延長を繰り返し約6年間滞在した。その後、大陸反対側のニューヨーク市ブロンクス(Bronx)に位置する、アルバートアインシュタイン医科大学(以下、アインシュタイン大)の教員に収まり、研究を続けている。ニューヨーク市を観光や出張で訪れた人は多くても、マンハッタン、ブルックリン、クイーンズを回るのが典型的で、ブロンクスを訪れたことがある人は少ないと思う。ニューヨーク市民であっても、ブロンクスは「犯罪率が高い」「貧困が蔓延している」「有色人種に偏っている」などの誤った負のイメージを持っている人が多い。しかし実は、文化(ヒップホップ、ブレイクダンス、イタリア食文化、ユダヤ・コシャ文化)、スポーツ(ニューヨーク・ヤンキース、およびニューヨーク・シティFCの本拠地)、そしてアインシュタイン大・モンテフィオーレ医学センターにおける医学研究が盛んな、豊かな街である。余談だが、皇后雅子陛下が幼少時代に通った小学校もブロンクスに位置する。

ブロンクスは人種的に大変多様で、その構成はアメリカ合衆国全土と極めて類似している。ブロンクスでは、2020年の統計で成人罹患率が33.6%⁵⁾と、肥満が極めて深刻な問題であり、筆者の研究も肥満のメカニズムに焦点を当てている。肥満、いわゆる「太った」の英語訳が「FAT」であるように、肥満が脂肪組織の増大であることは、直感的に理解できると思う。ここで言うFAT(脂肪)は、白色脂肪組織(White Adipose Tissue: WAT)の増大であり、その主要な機能は、余剰エネルギーの貯蔵である。一方、白ではない別の色の脂肪も存在する。その1つが、褐色脂肪組織(Brown Adipose Tissue: BAT)で、この脂肪組織は、脂肪と共に、豊富な細胞内小器官ミトコンドリアを持ち、余剰エネルギーを活用して熱を産生するという特別な機能を持っている。筆者の研究室は、このBATが(1)どのような仕組みで形成されるのか(発発生物学的アプローチ)と(2)発生した脂肪組織がどのような分子を用

いて熱を産生するのか(生化学的アプローチ)、2つの観点から理解しようと試みている⁶⁾⁻⁸⁾。

BATは、2009年に、ヒト成人での抗肥満効果を示唆する論文^{9), 10)}が出て以来、活発に研究されており、包括的なレビューは日本語でも既に何報も出版されているので、車輪の再発明をすることは本稿の目的ではない。ここでは、筆者が査読を担当し、オープン・ピアレビューの方針から査読リポートが公開になっている、トップジャーナルに掲載されたBAT研究の5つの論文にフォーカスを当て、査読をしたからこそわかる、本分野の動向をオムニバス形式で紹介したい。1~5のうち、どこから読み始めても理解できるように書いた。SFCおよびIABの研究者コミュニティに、少しでも興味を持っていただければありがたい。

1 熱を作る脂肪の起源を求めて (Angueira et al., *Nature Metabolism* 2021)

天体物理学者が宇宙の起源ビッグバンに魅せられると同じく、BATの研究者の多くが、褐色脂肪細胞の起源を長年追い求めている。褐色脂肪細胞の分化の軌跡は完全には理解されていないが、分化初期の細胞タイプには、増殖能が高く多能性の間葉系集団である脂肪細胞前駆細胞 (Adipocyte Progenitor Cell: APC) と、脂肪細胞系譜にコミットする前脂肪細胞が含まれる。ヒトには、分子的に異なる2つの熱産生脂肪組織が存在し、組織内部の熱産生脂肪細胞の起源は異なっている：

- (1) ベージュ脂肪組織：鎖骨上部にあり、主に平滑筋細胞 (SMC) に由来することが分かっている^{11), 12)}。
- (2) 古典的褐色脂肪組織：乳児期以降に大部分が消失し、いくつかの系統追跡研究に基づいて、SMCからの寄与は不明だが受容体 *Pdgfr α* に陽性な APC によって拡大することが証明されている。

ベージュ脂肪組織と古典的褐色脂肪組織は共にエネルギー消費を促進するが、その発熱のメカニズムは異なっている。褐色脂肪細胞はミトコンドリア型脱共役タンパク質 1 (UCP1) に大きく依存するのに対し、ベージュ脂肪細胞は UCP1 に依存しない経路、例えばクレアチン-リン酸化クレアチンサイ

クルや ATPase Serca2b を介した Ca_2+ 循環を利用する¹³⁾⁻¹⁵⁾。ペンシルバニア大学の Angueira ら¹⁶⁾は、寒冷による褐色脂肪細胞の誘導に寄与する SMC のユニークなサブセットを独自に同定し、その特徴を明らかにした。本研究によって、SMC は BAT において熱産生脂肪細胞への分化に必要な可塑性を維持していることが示された。

本論文では、Angueira らは、大動脈周辺に存在する血管周囲脂肪組織 (Perivascular adipose tissue: PVAT) をモデルとして用いて研究を行った。BAT に関するこれまでの研究は、肩甲骨の間に位置する脂肪組織に焦点が当てられていたため、PVAT の細胞および分子の同定は、重要ながら進んでいなかった。Angueira らは、PVAT が古典的な肩甲骨間 BAT (Interscapular BAT: iBAT) に類似していることを証明し、PVAT の発熱特性を検証した。その結果、PVAT には (1) Ucp1、Pparg1a、Ebf2 といった共通のマーカー遺伝子が存在し、(2) 低温曝露により発熱特性が増大し、(3) 高脂肪食による炎症に抵抗する、といった特徴があることがわかった。この発見は、PVAT が iBAT と分子的・細胞的に類似していることを初めて証明したものであり、その点で非常に重要である。さらに本研究は、2つの異なる発生時期 (胚 18 日目および生後 3 日目) におけるマウス PVAT の間質血管細胞 (Stromal Vascular Fraction: SVF) を単一細胞レベルで分析することで進められた。その結果、PVAT 内の間葉系細胞集団の多様性が浮き彫りになった。これらの細胞は前駆細胞または前脂肪細胞として分類され、脂肪細胞系列の階層構造は PVAT と白色脂肪組織の間で驚くほど保存されていたが、脂肪細胞マーカーと同様に標準的な平滑筋マーカーを発現する脂肪形成細胞の新しい集団が、PVAT でのみ見いだされた。そこで、Angueira らは、この SMC 集団を単離し、その脂肪細胞生成を体外の培養システムで再現した。さらに、SMC 特異的に細胞集団をマーキングする Myh11-Cre システムを用いて、この未同定の細胞サブセットが成体マウスの褐色脂肪形成に独立して寄与していることが示された。興味深いことに、Myh11-Cre ドライバーで標識された SMC は、胎児期および生後早期には PVAT 形成に寄与しないことが判明した。このことは、この BAT が成人期において特異的にリクルート可能であり、臨床応用の治療標的として有望であることを示唆する。さらに Angueira らは、単核 RNA シ

ーケンシング (single-nuclei RNA-sequencing) により、これらの脂肪形成 SMC 様細胞が成人のヒト PVAT に保存されていることを明らかにした。このように、褐色脂肪細胞の起源を長年追い求め、脂肪細胞生物学を進展させる多大な努力は、単一細胞レベルの RNA シーケンシングと系統追跡を組み合わせた高解像度な評価により、実現された。

2 唐辛子の辛味成分は幹細胞を活性化させるか (Shamsi et al., *Nature Metabolism* 2021)

Angueira らの論文と同号に掲載された、ハーバード大学ジョスリン糖尿病センターの Shamsi らの論文では、古典的褐色脂肪組織の間質血管細胞 (Stromal Vascular Fraction: SVF) について、マウスを用いて、過去最大規模の単一細胞 RNA シーケンスを行い、その細胞レパートリーを丹念に解析した¹⁷⁾。結果、唐辛子の辛味成分カプサイシンの受容体 Trpv1 (Transient receptor potential cation channel V member 1) を発現する SMC のサブセットが、褐色脂肪細胞の発生に寄与していることを系統追跡により確認し、これまで知られていなかった寒冷による de novo の褐色脂肪細胞分化の起源であることを具体的に明らかにした。さらに、Trpv1 レポーターシステムを用いて、Trpv1+SMC 系に由来する成熟褐色脂肪細胞は、よく知られた Pdgfr α +APC に由来するものとは異なることを明らかにした。特に、Trpv1+SMC 由来の褐色脂肪細胞は、Trpv1 陰性かつ Pdgfr α 陽性の細胞由来のものよりも高いレベルの熱産生遺伝子を発現しており、肥満や代謝性疾患の治療において、この集団を拡大または活性化することで効果が高まる可能性が示唆された。

血管系と脂肪細胞の発達の関連は知られており、脂肪血管は前駆細胞ニッチとして機能し、脂肪細胞の発達のためのシグナルを提供する¹⁸⁾。しかし、なぜヒトの成体大動脈周辺に BAT デポが存在するのもかも未解決のままである。将来的には、Trpv1-Cre マウスモデルで脂肪細胞のマスター転写因子 PPAR γ の遺伝子ノックアウトを用いた研究により、全身の代謝および生理学における Trpv1 由来の褐色脂肪細胞の機能的役割を評価することが可能になると思われる。さらに、SMC 独自の脂肪細胞分化の遺伝的およびエピジェネティックな制御因子を同定し、これらのプログラムが脂肪形成能を持つ

SMCの機能にとって必要かどうかを確認することは、重要であろう。AngueiraらとShamsiらの研究間で得られた知見の一貫性は、その正確さを保証している。両グループで類似の単一細胞トランスクリプトミクスが用いられたが、異なる脂肪組織が調査された(AngueiraらのPVATとShamsiらのiBAT)。したがって、これらの知見をBAT全体に広く一般化することは可能であろう。これらの研究は、脂肪細胞生物学の進歩にとどまらず、代謝性疾患の治療の進歩につながる重要な意味を持つ。1つの可能な方法は、カプサイシンのアナログ化合物でTrpv1自体を薬理的に標的とすることである。カプシノイドは、唐辛子に自然に存在するカプサイシン・アナログで、Trpv1アゴニストであることが知られている。カプシノイドを食事で摂取すると、BAT活性の低いマウスや健康なヒトにおいて、寒冷誘導性の熱産生が増加することが知られている¹⁾が、そのメカニズムはこれまでよく分かっていなかった。これらの新しい研究は、この効果のメカニズムの説明を可能にするものである。カプサイシンを含む他のアゴニストと同様に、カプシノイドとTrpv1+SMCsの相互作用について、より焦点を当てた研究が必要であり、食品成分を用いて、褐色脂肪細胞の再生または加齢に伴うBAT退縮の予防のための新しいアプローチに繋がると筆者らは考えている。

3 甲状腺ホルモンと褐色脂肪組織、切っても切れない関係 (Liu et al., *Nature Communications* 2022)

甲状腺ホルモンはヒトの生理機能に不可欠であることが古くから知られている。先天性甲状腺機能低下症はヨード欠乏や甲状腺の形成不全によるものが多く、早期に甲状腺ホルモン補充を行わないと重篤な成長障害や中枢神経系の障害を起こす。後天性の甲状腺機能低下症は、代謝異常、気力低下や、うつ症状などのほか、種々の臓器の機能障害をきたす。逆に、甲状腺機能亢進症は、バセドウ病によるものが多いが、代謝の亢進、不眠、イライラ、動悸、頻脈などを示し、不整脈から時に死に至ることもある。このように、甲状腺ホルモンと下流で制御されるパスウェイは、低下しても亢進しても疾患を引き起こすが、ホルモンの補充・抗甲状腺剤などによる治療は内分泌の分野で確立している。

あまり知られていないことは、甲状腺ホルモン（トリヨードサイロニン：T3；サイロキシン：T4）は、熱産生ホルモンとして、BAT が完全に活性化するために必要であるという点である¹⁹⁾⁻²¹⁾。褐色脂肪細胞の熱産生能力を直接または交感神経系を介して間接的に制御する機能とは別に、甲状腺ホルモンは肩甲骨間BAT (iBAT) の分化発生を促進することができる²²⁾。しかし、その分子メカニズム、特に APC の細胞増殖に対する甲状腺ホルモンの効果は、まだ十分に解明されていない。近年、白色脂肪組織 (WAT) の単一細胞解析により、APC 内の不均質性の理解が大きく進んでいる^{23), 24)}。しかし、肩甲骨間BAT の APC も不均質性を示すのか、また、甲状腺ホルモンが古典的褐色脂肪組織の APC 内の細胞の不均質性と階層性をどのように制御し、その結果、熱産生を調節しているのかは、ほとんど解明されていない。

上海交通大学の Jiang と Ying らは、甲状腺ホルモンの活性型であるトリヨードサイロニン (T3) を長期投与すると、APC の増殖が促進され、組織の拡大を通じて古典的褐色脂肪組織を増加させることを、マウスモデルを用いて実証した²⁵⁾。T3 の作用は甲状腺ホルモン受容体 (Thyroid hormone receptor: TR) を介して発揮される。TR はステロイドホルモン受容体やビタミン D 受容体と同じ、核内受容体に分類される。ヒトの TR には第 17 染色体に α と第 3 染色体に β の 2 つの遺伝子が存在し、選択的スプライシングによって $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ の 4 つのアイソフォームが産生される。本研究では、甲状腺ホルモン受容体 α (TR α) が、T3 による APC 増殖促進作用を担うアイソフォームであることが判明した。さらに、単一細胞 RNA シーケンシング (scRNA-seq) により、iBAT における APC の不均質性と階層的な軌跡が明らかにされた。さらに、T3 は iBAT の APC において、c-Myc (Myc) を介して細胞状態遷移と細胞周期進行を促進することが示唆された。このように、Jiang と Ying らの結果は、T3 が iBAT の APC の制御因子であることを立証し、甲状腺ホルモンによる熱発生能力のリクルートメントに関する洞察を与えるものである。甲状腺ホルモンが脂肪組織の熱産生を正に制御することは長年知られており²⁶⁾、それ自体は新規ではないが、2 つの組織特異的ノックアウトモデル (Myf5-Cre および Ucp1-Cre) を用いた受容体ノックアウトの表現型解析と scRNA-seq による T3 の作用の単一細胞レベルでのトランスクリプト

ミクスは、この分野の重要な進展と言える。

4 寒さはあなたの免疫を活性化する？ 熱産生をサポートするリンパ球の役割 (Gallerand et al., *Nature Communications* 2021)

単球 (Monocyte) は、白血球の一種であり、骨髄で成熟し、血流に入り、血管壁を通り抜けて末梢組織内に浸潤し、マクロファージと樹状細胞に分化する。白血球は、よく知られた、ウイルスなどの異物の排除や、腫瘍細胞・役目を終えた細胞の排除の役割のみならず、生理条件下でのBATの機能にも不可欠であることが、近年の研究でわかってきた。寒冷曝露が、ウイルスや細菌感染と似た生体への「危険シグナル」を発生させると考えれば、それに対する適応に白血球が関わっていても不思議ではないだろう。具体的には、肥満によって上昇する自然リンパ球が、ベージュ脂肪組織の維持に不可欠であるということ²⁷⁾。また、IL-17受容体を介して脂肪の神経支配と熱産生を制御する²⁸⁾ことなどが、近年の重要な発見として挙げられる。しかし、単球の炎症惹起以外への関与はあまり理解されていない。

今回、フランスINSERMのIvanovらのグループは、マウス褐色脂肪組織 (BAT) の免疫細胞の単一細胞RNAシーケンシングにより、BATに存在する単球やマクロファージの多様性を網羅的に明らかにした²⁹⁾。この中には、3種類の単球、4種類のマクロファージ、1種類の樹状細胞が含まれる。著者らは単球に特異的なCcr2-Creのシステムを用い、BATに存在するマクロファージは、単球からの分化経路で常に補充されていることを明らかにした。さらに、マウスの寒冷曝露によるBAT組織の増殖モデルを用いて、単球の機能に関する以下のことが明らかになった。(1) 寒冷曝露下では、BATの単球の数が著しく増加すること。さらに、(2) 単球の数を枯渇させると、BATの膨張が阻害されることがわかった。さらに、健康なマウスと炎症を起こしたマウスのBATにおいて、4つの異なるマクロファージのサブセットが同定された。これらのサブセット一つ一つの役割を明らかにするには、各サブセットに特異的な遺伝子マーカーの同定、CREツールの開発など、数年に亘るさらなる研究が必要である。今回の研究成果により、BATに存在する免疫細胞

の多様性、特にこれまで詳らかにされてこなかった単球について、制御および機能面双方で、新たな知見を得ることができた。また、病理条件下での免疫反応だけでなく、生理学的条件下の組織のリモデリングにおいて単球が担う重要な役割が解明された。

5 Wnt シグナルは熱産生脂肪細胞の夢を見るか (Liu et al., *eLife* 2022)

脂肪細胞は均質ではなく、特定の生理機能を持ついくつかの異なるサブタイプから構成されていることが次第に明らかになっている。本研究では、これまで脂肪細胞の負の制御シグナルと考えられていた Wnt シグナルの活性化を示す、脂肪細胞の予想外なサブタイプが発見された³⁰⁾。本論文において、アメリカ合衆国ニューオーリンズのテュレーン大学の Chen らのグループは、Wnt/ β -カテニン経路が熱産生脂肪細胞の発生に果たす役割について研究した。Wnt の活性化に伴い GFP を発現するリポーターマウスを用いて、肩甲骨間褐色脂肪組織 (iBAT)、鼠径部白色脂肪組織 (iWAT)、内蔵白色脂肪組織 (eWAT)、骨髄 (BM) で Wnt/ β -カテニンのシグナルを示す脂肪細胞 (Wnt+ 脂肪細胞) が存在することを見出した。Wnt+ 脂肪細胞は、iBAT で 17%、iWAT で 6.9%、eWAT で 1.3% と、それぞれの部位で保有率に差があった。これらの脂肪細胞の存在は胚 17.5 日目に認められ、雄マウスに比べて雌マウス、高齢マウスに比べて若年マウスで高い割合で存在していた。このことは、Wnt+ 脂肪細胞が熱産生を行うという観察結果とよく一致している。また、著者らは、Wnt+ 脂肪細胞はヒトの SVF 細胞から分化することができることも確認し、ヒトにも同様の細胞集団と分化経路が保存されていることを示している。Wnt/ β -カテニン脂肪細胞は、ゲノムレベルにおいて、従来の褐色脂肪細胞とは異なっている。Wnt+ 脂肪細胞では Tcf7L2 が大きく発現しているが、他の Tcf タンパク質 (Tcf1、Tcf3、Lef1) は発現していないことがわかった。Wnt- 細胞は LF3 により可逆的な成熟の遅延を示したが、細胞死は認められなかった。Wnt+ 脂肪細胞は、AKT/mTOR シグナルに依存しているようである。さらに、インスリンが Wnt+ 脂肪細胞の分化とその mTOR シグナルの制御に重要な因子であることが示された。寒冷曝露により、UCP1+/Wnt-

ベージュ脂肪が Wnt+ 脂肪細胞の周囲に大きく出現し、Wnt+ 脂肪細胞がパラクライン様式で「ベージュ化の初動因子」として機能することも示唆された。最後に、Wnt+ 脂肪細胞を移植したマウスは、耐糖能が有意に向上したことから、Wnt+ 脂肪細胞は、全身代謝に有益な影響を与えることも示された。Wnt+ 脂肪細胞が熱産生・代謝に（少なくとも一部は）重要な役割を果たすという著者らの結論は非常に革新的である。

おわりに

以上のように、BAT の発発生生物学 (1 および 2)、ホルモンによる制御 (3)、免疫細胞との相互作用 (4)、およびシグナル伝達 (5) について、早足ではあるが、最近の知見を解説した。BAT の研究は、分野の観念・概念の脱構築を繰り返して進化を続けている。そもそも、BAT は体表面積が広く寒さに弱い乳幼児や小動物にのみ存在し、成人の肥満への関与は無視できるという知見が、10 年前に最先端のイメージング研究によって覆され、分野が大きく盛り上がった。今回も、SMC は古典的褐色脂肪組織の発生には寄与しないというドグマが、単核 RNA シーケンシングによって脱構築され、今回の Trpv1 陽性集団の発見につながった。Wnt シグナルが脂肪細胞分化の負の制御因子であるというこれまでの知見^{31), 32)}も、今回の研究によって見直しが迫られている。今後も、正当な科学的営みのプロセスが繰り返されることで、より正確で高解像度の BAT の細胞タイプ、制御因子の網羅的マップが完成し、革新的な肥満治療につながっていくと筆者は考えている。

富田さんへの謝辞

生命システムの授業、バイオキャンプ、ジャグジー、修善寺での研究会合宿など、富田研での楽しい思い出は尽きません。私が今日現在、生命科学の分野でキャリアを積んでいるのも、富田さんが築いた IAB のインクルーシブでオープンな文化と、鶴岡の最先端の研究環境のおかげで、それが無かったら全く違うキャリアを選んでいたと思いますし、そう思う卒業生は私だけではないはずです。生命科学の世界トップということになっているアメリカに 10 年いますが、IAB での経験のおかげで、研究の現場で気後れしたことはありません。私も、塾員、IAB の卒業生としての誇りを持って、人類の知の発展に貢献できるよう、精一杯努力します。

参考文献

- 1) Yoneshiro T., Aita S., Matsushita M., Kayahara T., Kameya T., et al. (2013) “Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans”, *J Clin Invest.* 123(8), pp. 3404-8. Epub 2013/07/23. doi: 10.1172/JCI67803. PubMed PMID: 23867622; PMCID: PMC3726164.
 - 2) Chondronikola M., Volpi E., Borsheim E., Porter C., Annamalai P., et al. (2014) “Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans”, *Diabetes.* 63(12), pp. 4089-99. Epub 2014/07/25. doi: 10.2337/db14-0746. PubMed PMID: 25056438; PMCID: PMC4238005.
 - 3) Chondronikola M., Volpi E., Borsheim E., Porter C., Saraf M.K., et al. (2016) “Brown Adipose Tissue Activation Is Linked to Distinct Systemic Effects on Lipid Metabolism in Humans”, *Cell Metab.* 23(6), pp. 1200-6. Epub 2016/05/31. doi: 10.1016/j.cmet.2016.04.029. PubMed PMID: 27238638; PMCID: PMC4967557.
 - 4) Becher T., Palanisamy S., Kramer D.J., Eljalby M., Marx S.J., et al. (2021) “Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health”, *Nat Med.* 27(1), pp. 58-65. Epub 2021/01/06. doi: 10.1038/s41591-020-1126-7. PubMed PMID: 33398160; PMCID: PMC8461455.
 - 5) Palaodimos L., Kokkinidis D.G., Li W., Karamanis D., Ognibene J., et al. (2020) “Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York”, *Metabolism.* 108:154262. Epub 2020/05/19. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262. PubMed PMID: 32422233; PMCID: PMC7228874.
 - 6) Shinoda K., Ohyama K., Hasegawa Y., Chang H.Y., Ogura M., et al. (2015) “Phosphoproteomics Identifies CK2 as a Negative Regulator of Beige Adipocyte Thermogenesis and Energy Expenditure”, *Cell Metab.* 22(6), pp. 997-1008. Epub 2015/11/04. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.029. PubMed PMID: 26525534; PMCID: PMC4670581.
 - 7) Oguri Y., Shinoda K., Kim H., Alba D.L., Bolus W.R., et al. (2020) “CD81 Controls Beige Fat Progenitor Cell Growth and Energy Balance via FAK Signaling”, *Cell.* 182(3), pp. 563-77 e20. Epub 2020/07/03. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.021. PubMed PMID: 32615086; PMCID: PMC7415677.
 - 8) Deutsch A., Shinoda K. (2021) “The genesis of brown fat—a smooth muscle origin story revisited”, *Nat Metab.* 3(4), pp. 449-50. Epub 2021/04/14. doi: 10.1038/s42255-021-00376-w. PubMed PMID: 33846640; PMCID: PMC8691532.
 - 9) Cypess A.M., Lehman S., Williams G., Tal I, Rodman D., et al. (2009) “Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans”, *N Engl J Med.* 360(15), pp. 1509-17. Epub 2009/04/10. doi: 10.1056/NEJMoa0810780. PubMed PMID: 19357406; PMCID: PMC2859951.
 - 10) Saito M., Okamatsu-Ogura Y., Matsushita M., Watanabe K., Yoneshiro T., et al. (2009) “High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity”, *Diabetes.* 58(7), pp. 1526-31. Epub 2009/04/30. doi: 10.2337/db09-0530. PubMed PMID: 19401428; PMCID: PMC2699872.
 - 11) Berry D.C., Jiang Y., Graff J.M. (2016) “Mouse strains to study cold-inducible beige progenitors and beige adipocyte formation and function”, *Nat Commun.* 7:10184. Epub 2016/01/06. doi: 10.1038/ncomms10184. PubMed PMID: 26729601; PMCID: PMC4728429.
-

- 12) Long J.Z., Svensson K.J., Tsai L., Zeng X., Roh H.C., et al. (2014) "A smooth muscle-like origin for beige adipocytes", *Cell Metab.* 19(5), pp. 810-20. Epub 2014/04/09. doi: 10.1016/j.cmet.2014.03.025. PubMed PMID: 24709624; PMCID: PMC4052772.
- 13) Kazak L., Chouchani E.T., Jedrychowski M.P., Erickson B.K., Shinoda K., et al. (2015) "A creatine-driven substrate cycle enhances energy expenditure and thermogenesis in beige fat", *Cell.* 163(3), pp. 643-55. Epub 2015/10/27. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.035. PubMed PMID: 26496606; PMCID: PMC4656041.
- 14) Ikeda K., Maretich P., Kajimura S. (2018) "The Common and Distinct Features of Brown and Beige Adipocytes", *Trends Endocrinol Metab.* 29(3), pp. 191-200. Epub 2018/01/26. doi: 10.1016/j.tem.2018.01.001. PubMed PMID: 29366777; PMCID: PMC5826798.
- 15) Chouchani E.T., Kazak L., Spiegelman B.M. (2019) "New Advances in Adaptive Thermogenesis: UCP1 and Beyond", *Cell Metab.* 29(1), pp. 27-37. Epub 2018/12/07. doi: 10.1016/j.cmet.2018.11.002. PubMed PMID: 30503034.
- 16) Angueira A.R., Sakers A.P., Holman C.D., Cheng L., Arbocco M.N., et al. (2021) "Defining the lineage of thermogenic perivascular adipose tissue", *Nat Metab.* 3(4), pp. 469-84. Epub 2021/04/14. doi: 10.1038/s42255-021-00380-0. PubMed PMID: 33846639; PMCID: PMC8136151.
- 17) Shamsi F., Piper M., Ho L.L., Huang T.L., Gupta A., et al. (2021) "Vascular smooth muscle-derived Trpv1⁺ progenitors are a source of cold-induced thermogenic adipocytes", *Nat Metab.* 3(4), pp. 485-495. doi: 10.1038/s42255-021-00373-z.
- 18) Tang W., Zeve D., Suh J.M., Bosnakovski D., Kyba M., et al. (2008) "White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature", *Science.* 322(5901), pp. 583-6. Epub 2008/09/20. doi: 10.1126/science.1156232. PubMed PMID: 18801968; PMCID: PMC2597101.
- 19) Bianco A.C., McAninch E.A. (2013) "The role of thyroid hormone and brown adipose tissue in energy homeostasis", *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1(3), pp. 250-8. Epub 2014/03/14. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70069-X. PubMed PMID: 24622373; PMCID: PMC4976626.
- 20) Silva J.E. (2001) "The multiple contributions of thyroid hormone to heat production", *J Clin Invest.* 108(1), pp. 35-7. Epub 2001/07/04. doi: 10.1172/JCI13397. PubMed PMID: 11435454; PMCID: PMC209345.
- 21) Bianco A.C., Silva J.E. (1987) "Optimal response of key enzymes and uncoupling protein to cold in BAT depends on local T3 generation", *Am J Physiol.* 253(3 Pt 1):E255-63. Epub 1987/09/01. doi: 10.1152/ajpendo.1987.253.3.E255. PubMed PMID: 3631256.
- 22) Masini M., De Tata V., Del Roso A., Simonetti I., Pollera M., Bergamini E. (1990) "The brown adipose tissue of hyperthyroid rats. A biochemical and ultrastructural study", *Mol Cell Endocrinol.* 73(1), pp. 27-34. Epub 1990/10/01. doi: 10.1016/0303-7207(90)90041-6. PubMed PMID: 2292337.
- 23) Rondini E.A., Granneman J.G. (2020) "Single cell approaches to address adipose tissue stromal cell heterogeneity", *Biochem J.* 477(3), pp. 583-600. Epub 2020/02/07. doi: 10.1042/BCJ20190467. PubMed PMID: 32026949; PMCID: PMC7875330.
- 24) Deutsch A., Feng D., Pessin J.E., Shinoda K. (2020) "The Impact of Single-Cell Genomics on Adipose Tissue Research", *Int J Mol Sci.* 21(13). Epub 2020/07/09. doi: 10.3390/ijms21134773. PubMed PMID: 32635651; PMCID: PMC7369959.
- 25) Liu S., Shen S., Yan Y., Sun C., Lu Z., et al. (2022) "Triiodothyronine (T3) promotes brown fat hyperplasia via thyroid hormone receptor alpha mediated adipocyte progenitor cell proliferation", *Nat Commun.* 13(1), 3394. Epub 2022/06/14. doi: 10.1038/s41467-022-31154-1. PubMed PMID: 35697700; PMCID: PMC9192766.

- 26) Johann K., Cremer A.L., Fischer A.W., Heine M., Pensado E.R., et al. (2019) “Thyroid-Hormone-Induced Browning of White Adipose Tissue Does Not Contribute to Thermogenesis and Glucose Consumption”, *Cell Rep.* 27(11), pp. 3385-400 e3. Epub 2019/06/13. doi: 10.1016/j.celrep.2019.05.054. PubMed PMID: 31189119.
- 27) Brestoff J.R., Kim B.S., Saenz S.A., Stine R.R., Monticelli L.A., et al. (2015) “Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity”, *Nature.* 519(7542), pp. 242-6. Epub 2014/12/24. doi: 10.1038/nature14115. PubMed PMID: 25533952; PMCID: PMC4447235.
- 28) Hu B., Jin C., Zeng X., Resch J.M., Jedrychowski M.P., et al. (2020) “Gammadelta T cells and adipocyte IL-17RC control fat innervation and thermogenesis”, *Nature.* 578(7796), pp. 610-4. Epub 2020/02/23. doi: 10.1038/s41586-020-2028-z. PubMed PMID: 32076265; PMCID: PMC7055484.
- 29) Gallerand A., Stunault M.I., Merlin J., Luehmann H.P., Sultan D.H., et al. (2021) “Brown adipose tissue monocytes support tissue expansion”, *Nat Commun.* 12(1), 5255. Epub 2021/09/08. doi: 10.1038/s41467-021-25616-1. PubMed PMID: 34489438; PMCID: PMC8421389.
- 30) Liu Z., Chen T., Zhang S., Yang T., Gong Y., et al. (2022) “Discovery and functional assessment of a novel adipocyte population driven by intracellular Wnt/beta-catenin signaling in mammals”, *eLife.* 11. Epub 2022/05/04. doi: 10.7554/eLife.77740. PubMed PMID: 35503096; PMCID: PMC9064292.
- 31) Waki H., Park K.W., Mitro N., Pei L., Damoiseaux R., et al. (2007) “The small molecule harmine is an antidiabetic cell-type-specific regulator of PPARgamma expression”, *Cell Metab.* 5(5), pp. 357-70. Epub 2007/05/10. doi: 10.1016/j.cmet.2007.03.010. PubMed PMID: 17488638.
- 32) Ross S.E., Hemati N., Longo K.A., Bennett C.N., Lucas P.C., et al. (2000) “Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling”, *Science.* 289(5481), pp. 950-3. Epub 2000/08/11. doi: 10.1126/science.289.5481.950. PubMed PMID: 10937998.

[受付日 2022. 7. 20]