

Review article

Emerging knowledge of beige adipocyte biology

Sarocha Cherdchom¹Amornpun Sereemasun¹ Narisorn Kongruttanachok^{2,*}

Abstract

The prevalence of obesity has been significantly increasing worldwide. Excessive accumulation of adipose tissue has been recognized as a fundamental risk in the development of obesity and its obesity-related disorders, including type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and hypertension. The advancement of current technologies and knowledge reveal that human fat, both subcutaneous and visceral, contains varieties of cell heterogeneity in adipose tissues, e.g., adipose-derived stem cells (ADSC), preadipocytes, and many forms of mature adipocytes. Besides, the two well-known white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT) that are functionally distinct; there is a recently discovered adipose cell called “beige adipocyte”. These brown-like adipocytes that appear in fat tissue differently in both morphological and functional aspects, apart from those of BAT and WAT. In this review, we focused to clarify the evidenced-based knowledge of beige adipocyte biology. The cellular development and differentiation, phenotypic cellular markers, structural correlation with other cells and organs, physiological control mechanisms, and other influencing factors to the beige adipocyte were summarized in this work. Additionally, we also suggest the potential implication of the beige adipocyte in clinical application.

Keywords: Adipose tissue, biology, obesity, obesity-related disease, beige adipocyte.

*Correspondence to: Narisorn Kongruttanachok, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received: August 10, 2018

Revised: September 6, 2018

Accepted: October 16, 2018

*These authors contributed equally to this work

¹Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

²Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

บทฟื้นฟูวิชาการ

ความรู้ใหม่เรื่องชีววิทยาของเซลล์ไขมันสีเบจ

สโรชา เชิดโฉม¹อมรพันธุ์ เสรีมาศพันธุ์¹ นริศร คงรัตนโชค²

บทคัดย่อ

ปัจจุบันความชุกของโรคอ้วนทั่วทั้งโลกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ภาวะที่ร่างกายมีการสะสมไขมันมากเกินไปจนเกิดเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคอ้วน และมีความเสี่ยงในการพัฒนาไปสู่โรคเรื้อรังต่าง ๆ เช่น โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด และภาวะความดันโลหิตสูง ความก้าวหน้าของเทคโนโลยีและองค์ความรู้ในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่าเนื้อเยื่อไขมันในร่างกายมนุษย์ทั้งที่สะสมอยู่ใต้ผิวหนังและที่สะสมอยู่ในช่องท้องนั้นประกอบไปด้วยเซลล์ไขมันหลากหลายชนิด เช่น เซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์ไขมัน เซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์ไขมัน และเซลล์ไขมันชนิดต่าง ๆ นอกเหนือไปจากเนื้อเยื่อไขมันสีขาวและเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาลที่เป็นเนื้อเยื่อไขมันชนิดที่เป็นที่รู้จักกันดีว่ามีหน้าที่การทำงานที่แตกต่างกันแล้ว ยังมีเนื้อเยื่อไขมันอีกชนิดหนึ่งที่เพิ่งถูกค้นพบเมื่อไม่นานมานี้ เนื้อเยื่อไขมันชนิดนี้ถูกเรียกว่าไขมันสีเบจ เซลล์ไขมันสีเบจซึ่งเป็นไขมันที่มีลักษณะคล้ายไขมันสีน้ำตาล มีรูปร่างลักษณะของเซลล์และหน้าที่การทำงานที่แตกต่างไปจากของเนื้อเยื่อไขมันสีขาวและเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล บทความนี้มุ่งเน้นความเข้าใจเกี่ยวกับชีววิทยาของเซลล์ไขมันสีเบจ จากองค์ความรู้ที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์โดยรวบรวมและสรุปข้อมูลเกี่ยวกับการพัฒนาเจริญเติบโตและการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพื่อทำหน้าที่ต่าง ๆ ตัวบ่งชี้ลักษณะของเซลล์ ความสัมพันธ์เชิงโครงสร้างกับเซลล์และอวัยวะอื่น กลไกการควบคุมทางชีววิทยาและปัจจัยอื่นที่มีอิทธิพลต่อเซลล์ไขมันสีเบจไว้ในบทความนี้ นอกจากนี้ยังกล่าวถึงแนวทางในการนำเซลล์ไขมันสีเบจมาประยุกต์ใช้ทางคลินิกอีกด้วย

คำสำคัญ: เนื้อเยื่อไขมัน, ชีววิทยา, ความอ้วน, โรคอ้วน, ไขมันสีเบจ.

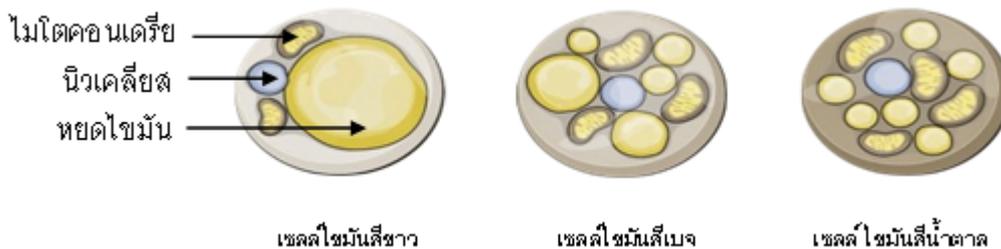
¹ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

²ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูติฯ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในร่างกายคนเรามีเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ที่ประกอบไปด้วยเซลล์ไขมัน (adipocytes) เป็นจำนวนมาก ทำหน้าที่หลักในการสะสมไขมันในรูปของไตรกลีเซอไรด์ (triglycerides) เพื่อใช้เป็นพลังงานในการดำรงชีวิต ปัจจุบันเราสามารถจำแนกไขมันออกเป็นสามชนิดด้วยกัน ประกอบไปด้วยเซลล์ไขมันสีขาว (white adipocytes) เซลล์ไขมันสีน้ำตาล (brown adipocytes) และเซลล์ไขมันสีเบจ (beige adipocytes)

เซลล์ไขมันชนิดที่พบมากสุดในร่างกาย ได้แก่ เซลล์ไขมันสีขาว มีลักษณะเป็นทรงกลม พบนิวเคลียสอยู่แนวเส้นรอบวงในแต่ละเซลล์ ภายในมีหยดไขมัน (lipid droplet) ขนาดใหญ่ มีไมโทคอนเดรียจำนวนน้อย หากมองด้วยตาจะพบว่าไม่มีสีเหลือง เนื่องจากภายในเซลล์มีการสะสมเบต้าแคโรทีนไว้เป็นจำนวนมาก หน้าที่สำคัญของไขมันชนิดนี้ คือ ทำหน้าที่เป็นแหล่งสะสมพลังงานจากอาหารที่เรารับประทานเข้าไปในรูปของไตรกลีเซอไรด์ ในทางตรงกันข้าม เราสามารถพบเซลล์ไขมันสีน้ำตาลจำนวนมากในเด็กแรกเกิด และมีจำนวนที่ลดลงเมื่อร่างกายเจริญเติบโตขึ้นร่วมกับการสะสมของเซลล์ไขมันสีขาวมีจำนวนเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากในทารกแรกเกิดมีระบบการควบคุมอุณหภูมิร่างกายที่พัฒนาไม่เต็มที่ เซลล์ไขมันสีน้ำตาลจำนวนมากนี้จะทำหน้าที่สร้างความอบอุ่นให้กับร่างกาย (thermogenesis) ป้องกันภาวะตัวเย็นเกิน

(hypothermia) ซึ่งเป็นอันตรายแก่ทารกแรกเกิดได้ ลักษณะที่สังเกตได้ของเซลล์ไขมันชนิดนี้ คือ ภายในเซลล์จะมีหยดไขมันขนาดเล็กจำนวนมาก (multilocular lipid droplets) และมีไมโทคอนเดรียจำนวนมาก พบเส้นประสาทและเส้นเลือดที่มาเลี้ยงจำนวนมาก จึงทำให้เห็นเป็นสีแดงเข้มหรือสีน้ำตาล และมีโปรตีนที่พบจำเพาะในเซลล์ไขมันสีน้ำตาล คือ uncoupling protein 1 (UCP1) โดยไมโทคอนเดรียเปรียบเสมือนแหล่งสร้างพลังงาน เพราะฉะนั้นการมีเซลล์ไขมันสีน้ำตาลจำนวนมากจะช่วยให้ร่างกายสลายไขมันที่สะสมไว้และเปลี่ยนเป็นพลังงานได้ดียิ่งขึ้น จากการศึกษาวิจัยเมื่อไม่นานมานี้ ทำให้นักวิจัยค้นพบเซลล์ไขมันสีเบจ ซึ่งเป็นเซลล์ไขมันชนิดใหม่ในร่างกาย และพบว่าเซลล์ไขมันชนิดใหม่นี้มีการพัฒนามาจากเซลล์ไขมันสีขาว โดยจะมีไมโทคอนเดรียจำนวนมากขึ้น (รูปที่ 1) จึงทำให้ลักษณะการทำงานของเซลล์ไขมันชนิดนี้คล้ายคลึงกับเซลล์ไขมันสีน้ำตาล ดังนั้นการกระตุ้นให้มีจำนวนเซลล์ไขมันสีน้ำตาล หรือเซลล์ไขมันสีเบจมากขึ้น ช่วยให้มีการเผาผลาญพลังงานที่ดี ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยโรคอ้วนและน้ำหนักตัวเกินได้ ถึงแม้ว่าการทำงานของเซลล์ไขมันทั้งสองชนิดนี้มีความคล้ายคลึงกัน แต่อย่างไรก็ตามพบว่าภาวะเจริญและการพัฒนาของเซลล์ไขมันทั้งสองชนิดนี้มีความแตกต่างกันเป็นอย่างมาก



รูปที่ 1. แสดงลักษณะภายในของเซลล์ไขมันแต่ละชนิด

เซลล์ไขมันสีขาว มีลักษณะกลม ภายในประกอบด้วยหยดไขมันขนาดใหญ่ พบนิวเคลียสอยู่แนวเส้นรอบวง มีไมโทคอนเดรียจำนวนน้อย เซลล์ไขมันสีเบจ มีหยดไขมันขนาดเล็ก และมีจำนวนไมโทคอนเดรียมาก ส่วนเซลล์ไขมันสีน้ำตาลมีหยดไขมันขนาดเล็กจำนวนมาก และมีไมโทคอนเดรียจำนวนมากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ไขมันสีขาว และเซลล์ไขมันสีเบจ

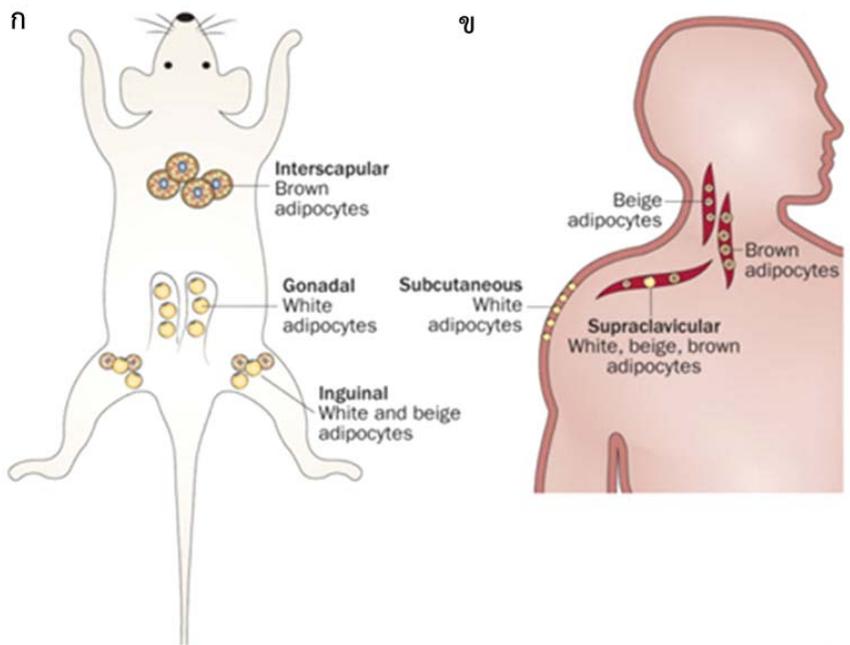
(ดัดแปลงจาก: <http://thescienceofeating.com/2015/08/12/spot-reduce-fat-by-cooling-it-studies-show-cooling-fat-kills-fat-cells/>)

การพัฒนาของเซลล์ไขมันสีน้ำตาลและสีเบจ

(Development of brown and beige adipocytes)

ถึงแม้ว่าเซลล์ไขมันสีน้ำตาลและเซลล์ไขมันสีเบจมีลักษณะการทำงานที่คล้ายคลึงกัน แต่จากการศึกษาวิจัยพบว่าเซลล์ไขมันทั้งสองชนิดนี้มีการเจริญและพัฒนาของเซลล์ที่แตกต่างกัน⁽²⁾ การพัฒนาของเซลล์ไขมันสีน้ำตาลพบว่าการพัฒนาในระหว่างการเจริญเติบโตของเอ็มบริโอก่อนเนื้อเยื่อไขมันชนิดอื่น ซึ่งในสัตว์ฟันแทะมีเซลล์ไขมันสีน้ำตาลจำนวนมากในบริเวณ interscapular region (interscapular, axillary และ cervical pads) (รูปที่ 2) และในคนก็สามารถพบได้ในบริเวณ interscapular region เช่นเดียวกัน แต่จะเกิดการสลายไปเมื่อร่างกายมีการเจริญเติบโตขึ้น⁽³⁾ เซลล์ไขมันสีน้ำตาลส่วนมากมีการพัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิด (precursor cells) ในเนื้อเยื่อชั้นกลาง หรือ เมโซเดิร์ม (mesoderm) ของเอ็มบริโอ ซึ่งทำหน้าที่ในการเจริญไปเป็นเซลล์กล้ามเนื้อ

และเซลล์ไขมันชนิดต่าง ๆ⁽⁴⁾ โดยพบว่าเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์กล้ามเนื้อและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลเป็นเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเดียวกัน เนื่องจากมีการแสดงออกของยีน *Myf5* และยีน *Pax7* ซึ่งเป็นยีนที่จำเพาะในเซลล์ต้นกำเนิดนี้⁽⁵⁾ เมื่อเซลล์ต้นกำเนิดถูกกระตุ้นด้วยโปรตีน MyoD เซลล์ต้นกำเนิดจะมีการเจริญและพัฒนาไปเป็นเซลล์กล้ามเนื้อ ในขณะที่ โปรตีน C/EBPβ และโปรตีน PR domain containing 16 (PRDM16) จะกระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิดที่มีการแสดงออกของยีน *Myf5* และยีน *Pax7* พัฒนาไปเป็นเซลล์ไขมันสีน้ำตาล⁽⁶⁾ นอกจากการแสดงออกของทั้งสองยีนที่เหมือนกันแล้วยังพบว่าเซลล์ไขมันสีน้ำตาลและเซลล์กล้ามเนื้อมี mitochondrial proteomes ที่มีความสัมพันธ์กัน⁽⁷⁾ อย่างไรก็ตามความสามารถในการควบคุมการเจริญและพัฒนาไปเป็นเซลล์กล้ามเนื้อ หรือ เซลล์ไขมันสีน้ำตาลได้อย่างไรนั้นยังคงต้องมีการศึกษาต่อไป



รูปที่ 2. ตำแหน่งทางกายวิภาคของเซลล์ไขมันสีขาว เซลล์ไขมันสีน้ำตาล และเซลล์ไขมันสีเบจ

ในหนู และคน ก) ในหนูพบว่าบริเวณ interscapular ประกอบด้วยเซลล์ไขมันสีน้ำตาลบริเวณ epididymis ประกอบด้วยเซลล์ไขมันสีขาวเป็นหลัก สำหรับเซลล์ไขมันสีขาวและเซลล์ไขมันสีเบจอยู่รวมกันบริเวณ inguinal โดยสัดส่วนของเซลล์ไขมันทั้งสองชนิดนี้ขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงไป ข) ในคนพบมีการสะสมของเซลล์ไขมันสีขาวปริมาณมาก ในชั้นผิวหนังส่วนบริเวณ supraclavicular ประกอบด้วยเซลล์ไขมันทั้งสามชนิด แต่บริเวณคอซึ่งใกล้กับเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อ พบเซลล์ไขมันสีน้ำตาลเป็นจำนวนมาก

(ดัดแปลงจาก: Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. Nature reviews. Endocrinology 2014;10:24-36.)

การศึกษาต้นกำเนิดและลำดับการพัฒนาของเซลล์ไขมันสีน้ำตาลและเซลล์ไขมันสีเบจในระยะเอ็มบริโอ ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลน่าจะมีกระบวนการพัฒนาที่แตกต่างกัน เนื่องจากในเซลล์ไขมันสีเบจ พบว่าอาจเกิดการพัฒนามาจากเซลล์ไขมันสีขาวที่ผ่านกระบวนการ trans-differentiation หรือผ่านกระบวนการ *de novo* differentiation หรืออาจเกิดการพัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์ไขมันสีเบจเอง จากการศึกษาของ Himms-Hagen J. และคณะ พบว่าเซลล์ไขมันสีเบจส่วนมากมีการพัฒนามาจากเซลล์ไขมันที่เจริญเติบโตเต็มที่แล้ว โดยมีงานวิจัยอื่นที่มาสับสนุน พบว่าเซลล์ไขมันสีขาวมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ไขมันสีเบจเมื่อถูกกระตุ้นด้วยความเย็นและ β_3 -adrenergic agonists⁽⁸⁾ ในขณะที่งานวิจัยของ Wang QA. และคณะ ได้ทำการศึกษาการเจริญและพัฒนาของเซลล์ไขมันสีเบจในหนูด้วยเทคนิค pulse-chase fate-mapping ผู้วิจัยได้ทำการใส่ยีนรายงานผล (reporter gene) ชื่อว่า *LacZ* ในเซลล์ไขมันสีขาว ดังนั้นเซลล์ที่มีการแบ่งตัวหรือพัฒนามาจากเซลล์ไขมันสีขาวมีการแสดงออกของยีน *LacZ* จากนั้นผู้วิจัยได้ทำการกระตุ้นหนูด้วยความเย็นและ β_3 -adrenergic agonists เพื่อทำให้เกิดเซลล์ไขมันสีเบจ ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า ไม่พบการแสดงออกของยีน *LacZ* ในเซลล์ไขมันสีเบจ ที่อยู่บริเวณในชั้นใต้ผิวหนัง จึงสรุปว่า เซลล์ไขมันสีเบจน่าจะมีการพัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิดมากกว่าการเกิด trans-differentiation ของเซลล์ไขมันสีขาวที่มีอยู่ในเนื้อเยื่อ^(6, 9)

ในการศึกษาว่าเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีขาว มีการพัฒนาและเจริญมาจากเซลล์ต้นกำเนิดเดียวกันหรือไม่ นักวิจัยที่ Spiegelman laboratory ได้ทำการศึกษาเซลล์ต้นกำเนิดที่เรียกว่า preadipocyte cell lines ที่มาจากเซลล์ไขมันสีขาวใต้ผิวหนัง โดยทำการวิเคราะห์การแสดงออกของยีน ด้วยวิธี gene profiling และ differentiation analysis ทำให้พบว่าเซลล์ preadipocytes สามารถแบ่งออกเป็นสองชนิด ได้แก่

เซลล์ preadipocytes ของเซลล์ไขมันสีขาว และ เซลล์ preadipocytes ของเซลล์ไขมันสีเบจ และเมื่อทำการกระตุ้นด้วย β_3 -adrenergic agonists จะทำให้มีการพัฒนาไปเป็นเซลล์ไขมันสีเบจ นอกจากนี้ยังพบว่าโปรตีน CD137 และโปรตีน transmembrane protein 26 (Tmem 26) เป็นโปรตีนที่จำเพาะของเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์ไขมันสีเบจ (beige precursors) จากการใช้โปรตีน CD137 และโปรตีน Tmem 26 ทำให้สามารถสกัดแยกเซลล์ไขมันสีเบจจากเนื้อเยื่อไขมันที่ประกอบไปด้วยเซลล์หลากหลายชนิดได้จากผลการศึกษาเมื่อกระตุ้นด้วยความเย็น ส่งผลให้เซลล์ต้นกำเนิดที่มีการแสดงออกของยีน *CD137* และยีน *Tmem26* มีการเจริญและพัฒนาไปเป็นเซลล์ไขมันสีเบจ โดยในงานวิจัยนี้ไม่พบการเจริญและพัฒนาของเซลล์ไขมันสีเบจจากเซลล์ไขมันสีขาวแต่อย่างใด⁽¹⁰⁾

เราสามารถพบเซลล์ไขมันสีเบจในเนื้อเยื่อเซลล์ไขมันสีขาวได้ โดยจากการศึกษาพบว่าเมื่อถูกกระตุ้นด้วยความเย็น เซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์ไขมันสีขาวจะสามารถเจริญและพัฒนาไปเป็นเซลล์ไขมันสีเบจได้⁽¹¹⁾ โดยเซลล์ต้นกำเนิดที่มีศักยภาพในการพัฒนาไปเป็นทั้งเซลล์ไขมันสีขาว และเซลล์ไขมันสีเบจนี้ พบว่ามีการแสดงออกของยีน platelet-derived growth factor receptor- α (*Pdgfr- α*) จากการทดลองในหนูเมื่อกระตุ้นด้วย β_3 -adrenergic agonists เซลล์ต้นกำเนิดนี้จะมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้นโดยยีน *Pdgfr- α* จะถูกยับยั้งการแสดงออก ทำให้เกิดการเจริญและพัฒนาไปเป็นเซลล์ที่มีการแสดงออกของยีน *UCP1* เพิ่มสูงขึ้น ในทางตรงกันข้าม เมื่อกระตุ้นหนูให้อยู่ในสภาวะอบอุ่น เซลล์ต้นกำเนิดที่มีการแสดงออกของยีน *Pdgfr- α* จะมีการเจริญและพัฒนาไปเป็นเซลล์ไขมันสีขาว⁽¹¹⁾ โดยการทดลองนี้สอดคล้องกับการทดลองในหลอดทดลอง (*In vitro*) พบว่าเมื่อทำการเพาะเลี้ยงเซลล์ที่มีการแสดงออกของยีน *Pdgfr- α* จะสามารถพัฒนาไปเป็นได้ทั้งเซลล์ที่ไม่มีการแสดงออกของยีน *UCP1* (เซลล์ไขมันสีขาว) และเซลล์ที่มีการแสดงออกของยีน *UCP1* (เซลล์ไขมันสีเบจ)⁽¹¹⁾ จากการศึกษาของ Wang QA. และคณะ ในหนูที่ถูกกระตุ้นด้วยความเย็นเป็นระยะ

เวลา 1-3 วัน หรือถูกกระตุ้นด้วย β_3 -adrenergic agonists เป็นระยะเวลา 7 วัน ในเซลล์ไขมันที่เจริญและพัฒนาเต็มที่แล้วได้พบเซลล์ไขมันสีเบจในจำนวนที่น้อยและเซลล์ไขมันสีขาวเพิ่มขึ้นที่บริเวณ perigonadal การเกิดเซลล์ไขมันสีขาวขึ้นใหม่ในระหว่างการกระตุ้นด้วยความเย็นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อาจเป็นไปได้ว่ามีการกระตุ้นด้วยระยะเวลาที่สั้นเกินกว่าที่มีการพัฒนาไปเป็นเซลล์ไขมันสีเบจได้อย่างเต็มที่ การกระตุ้นด้วยความเย็นเป็นระยะเวลาอันยาวนาน อาจทำให้เกิดการพัฒนาของเซลล์ไขมันสีเบจในจำนวนที่มากขึ้นได้⁽⁹⁾

การพบเซลล์ไขมันสีเบจภายในเนื้อเยื่อไขมันสีขาวที่สะสมในร่างกายคนนั้นยังไม่มีบทสรุปแน่ชัดว่าการเจริญและการพัฒนาของเซลล์ไขมันสีเบจเกิดมาจากเซลล์ไขมันสีขาวที่ผ่านกระบวนการ differentiation หรืออาจเกิดการพัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์ไขมันสีเบจเอง อย่างไรก็ตามในเนื้อเยื่อไขมันสีขาวของคนพบว่าเซลล์ต้นกำเนิดที่มีความสามารถที่เจริญและพัฒนาไปเป็นเซลล์ที่มีการแสดงออกของยีน *UCP1* หรือยีนที่จำเพาะอื่น ๆ ของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลได้ ในงานวิจัยของ Wu J. และคณะ และ Sharp LZ. และคณะ พบว่าเซลล์ที่อยู่บริเวณ supraclavicular tissue มีการแสดงออกของยีน *UCP1* และตัวบ่งชี้อื่น ๆ (markers) ที่เป็นลักษณะเฉพาะของเซลล์ไขมันสีเบจมากที่สุด^(10, 12) แต่ในทางตรงกันข้ามงานวิจัยของ Jespersen และคณะ พบว่าเซลล์ไขมันบริเวณ supraclavicular tissue มีการแสดงออกของยีนของเซลล์ไขมันสองชนิด ได้แก่ เซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาล ซึ่งการใช้ตัวบ่งชี้ของเซลล์ไขมันแต่ละชนิด จะทำให้เราสามารถแยกความแตกต่างของเซลล์ไขมันชนิดต่าง ๆ ได้ ซึ่งทำให้เกิดความรู้ความเข้าใจในชีววิทยาของเซลล์ไขมันแต่ละชนิดได้ดียิ่งขึ้น และจะนำไปสู่แนวทางการพัฒนาเซลล์ไขมันแต่ละชนิดมาใช้เพื่อก่อให้เกิดประโยชน์ในทางการแพทย์

ตัวบ่งชี้บนผิวเซลล์ (cell surface marker)

นักวิทยาศาสตร์ได้พยายามศึกษาค้นหาตัวบ่งชี้ที่มีความจำเพาะ (specific marker) ต่อเซลล์ไขมันแต่ละชนิด ซึ่งงานวิจัยที่ผ่านมายังไม่มีการค้นพบตัวบ่งชี้ที่มีความจำเพาะต่อเซลล์ไขมันแต่ละชนิดได้ จึงต้องใช้ตัวบ่งชี้หลายตัวมาก เพื่อแยกความแตกต่างของเซลล์ไขมันแต่ละชนิด เช่น การใช้ยีน *adiponectin* ยีน *leptin* ยีน *Hoxc8* และยีน *Hoxc9* เป็นตัวบ่งชี้สำหรับเซลล์ไขมันสีขาว ส่วนยีน *Zic1* ยีน *Lhx8* ยีน *Eva1* ยีน *Epsti1* ยีน *UCP-1* ยีน *Cidea* และยีน *Prdm16* เป็นตัวบ่งชี้สำหรับเซลล์ไขมันสีน้ำตาล สำหรับยีน *CD137* ยีน *Tmem26* ยีน *Cited1* ยีน *Shox2* และยีน *Tbx1* เป็นตัวบ่งชี้สำหรับเซลล์ไขมันสีเบจ^(10,13,14) ถึงแม้ว่ายีนเหล่านี้สามารถใช้อย่างจำเพาะของเซลล์ไขมันแต่ละชนิดได้ แต่การประยุกต์ใช้ในการบ่งชี้เซลล์ไขมันแต่ละชนิดยังคงมีข้อจำกัด ในปี พ.ศ. 2557 Ussar S. และคณะ จึงได้ทำการศึกษาและค้นหายีนตัวใหม่ที่สามารถเป็นตัวบ่งชี้ที่มีความจำเพาะต่อไขมันแต่ละชนิด และยีนนี้สามารถแสดงออกเป็นโปรตีนบนผิวเซลล์ได้ การทดลองเริ่มจากการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ (*In silico*) เพื่อค้นหายีนตัวใหม่ซึ่งกลุ่มผู้วิจัยเลือกใช้ยีน *adiponectin* ซึ่งมีการแสดงออกมากในเซลล์ไขมันสีขาว และยีน *UCP1* แสดงออกมากในเซลล์ไขมันสีน้ำตาล ซึ่งยีนทั้งสองถูกนำมาใช้เป็นยีนอ้างอิง จากผลการศึกษายีนที่แสดงออกในเซลล์ไขมันที่มีความสอดคล้องกันกับยีน *adiponectin* ในเซลล์ไขมันสีขาว และยีน *UCP1* ในเซลล์ไขมันสีน้ำตาล และเป็นยีนที่สามารถถอดรหัสเป็นโปรตีนบนผิวเซลล์ได้ จะถูกเลือกมาทำการศึกษาต่อในหลอดทดลอง และในสัตว์ทดลอง (*In vivo*) จากผลการทดลองพบว่ายีน *ASC-1* มีความจำเพาะต่อเซลล์ไขมันสีขาว ยีน *PAT2* (amino acid transporter) มีความจำเพาะต่อเซลล์ไขมันสีเบจ และยีน *P2RX5* (purinergic receptor) มีความจำเพาะต่อเซลล์ไขมันสีน้ำตาล แต่อย่างไรก็ตามผู้วิจัยพบว่ายีน *PAT2* และยีน *P2RX5* สามารถแสดงออกได้ทั้งในไขมันสีเบจและไขมันสีน้ำตาล โดยที่ในไขมันสีเบจ ยีน *PAT2* แสดง

ออกในปริมาณที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับไขมันสีน้ำตาล และในขณะเดียวกันยีน *P2RX5* ในไขมันสีน้ำตาลแสดงออกในปริมาณที่สูงกว่าไขมันสีเบจ⁽¹⁵⁾ (ตารางที่ 1) โดยตัวบ่งชี้ทั้งสามยีนนี้สามารถถอดรหัสเป็นโปรตีนบนผิวเซลล์ได้ จึงถูกนำมาศึกษาต่อในหนูและในเนื้อเยื่อไขมันของคน ด้วยเทคนิค immunofluorescence assay ในเนื้อเยื่อไขมันที่นำมาทำการเพาะเลี้ยง รวมไปถึงการศึกษาการแสดงออกในระดับยีนและโปรตีนในเนื้อเยื่อไขมันของ

หนูและคนที่อยู่ในภาวะอ้วนและภาวะผอม นอกจากนี้กลุ่มผู้วิจัยได้ทำการกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดให้มีการพัฒนาไปเป็นเซลล์ไขมันชนิดต่าง ๆ เพื่อศึกษาการแสดงออกอย่างจำเพาะของตัวบ่งชี้ทั้งสามยีนนี้ อย่างไรก็ตามบทบาทและหน้าที่ของยีน *ASC-1* ยีน *PAT2* และยีน *P2RX5* ในเนื้อเยื่อไขมันยังจำเป็นต้องมีการศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติมเพื่อให้เข้าใจหน้าที่และบทบาทการทำงานของยีนทั้งสามตัวนี้ให้มากยิ่งขึ้น

ตารางที่ 1. แสดงความแตกต่างของตัวบ่งชี้ในเซลล์ไขมันสีขาว เซลล์ไขมันสีเบจ และเซลล์ไขมันสีน้ำตาล

ตัวบ่งชี้	ชนิดเซลล์ไขมัน	การแสดงออกที่เยื่อหุ้มเซลล์
Leptin		ไม่มี
Adiponectin		ไม่มี
HOXC8	สีขาว	ไม่มี
HOXC9		ไม่มี
ASC-1		มี
SP100		ไม่มี
CD40	สีเบจ	มี
Ear2		ไม่มี
CD137		มี
UCP1		ไม่มี
PGC1 α		ไม่มี
PAT2	สีเบจ/สีน้ำตาล	มี
P2RX5		มี
TMEM26		มี
PRDM16		ไม่มี
CIDEA		ไม่มี
EVA1	สีน้ำตาล	มี
Ebf3		ไม่มี
Hspb7		ไม่มี
ZIC1		ไม่มี

ข้อมูลในตารางแสดงถึงตัวบ่งชี้ที่แตกต่างกันในเซลล์ไขมันแต่ละชนิด ตัวบ่งชี้หลายชนิด สามารถแสดงออกได้ทั้งเซลล์ไขมันสีเบจและไขมันสีน้ำตาล โดยตัวบ่งชี้ที่อยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ได้แก่โปรตีน *ASC-1* โปรตีน *PAT2* โปรตีน *P2RX5* ซึ่งโปรตีน *PAT2* มีการแสดงออกมากในเซลล์ไขมันสีเบจ ในขณะที่โปรตีน *P2RX5* มีการแสดงออกมากในเซลล์ไขมันสีน้ำตาล⁽¹⁶⁾

บทบาทของยีน ASC-1 ยีน PAT2 และ ยีน P2RX5 ในเซลล์ไขมัน

ดังที่ได้กล่าวข้างต้น งานวิจัยของ Ussar S. และคณะ ที่ได้ทำการศึกษาค้นหาตัวบ่งชี้ที่สามารถใช้แยกความแตกต่างของเซลล์ไขมันแต่ละชนิด และมีการแสดงออกบนผิวเซลล์ ซึ่งนำมาสู่การศึกษาบทบาททางสรีรวิทยาของตัวบ่งชี้ทั้งสามตัวนี้ ได้แก่ ยีน ASC-1 เป็นตัวบ่งชี้ที่มีความจำเพาะต่อเซลล์ไขมันสีขาว ยีน PAT2 เป็นตัวบ่งชี้ที่มีความจำเพาะต่อเซลล์ไขมันสีเบจ และยีน P2RX5 เป็นตัวบ่งชี้ที่มีความจำเพาะต่อเซลล์ไขมันสีน้ำตาล โดยตัวบ่งชี้ทั้งสามยีนนี้ไม่พบการแสดงออกในเซลล์ preadipocytes ทั้งในคนและในหนู แต่สามารถพบได้ในเซลล์ไขมันที่มีการเจริญและพัฒนาอย่างเต็มที่แล้ว ในหนูที่เป็นโรคเบาหวานพบว่า การแสดงออกของยีน PAT2 และยีน P2RX5 ลดลง ซึ่งก่อให้เกิด "whitening" ของเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล ในทางตรงกันข้ามการแสดงออกของยีน P2RX5 ที่เพิ่มสูงขึ้น ทำให้เกิดการ "browning" และยีน ASC-1 มีระดับการแสดงออกที่ลดลงในเซลล์ไขมันสีขาว

โปรตีน PAT2 และโปรตีน P2RX5 เป็นโปรตีนขนส่งที่เชื่อมไขมัน (amino acid transporter และ ion channel ตามลำดับ) โปรตีนทั้งสองนี้มีความเกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณภายในเซลล์เพื่อกระตุ้นการเกิดเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาล กลไกหลักในการเกิดเซลล์ไขมันสีน้ำตาล คือ การกระตุ้น β_3 -adrenergic pathway ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ cyclic AMP ภายในเซลล์เกิดการกระตุ้นของโปรตีน kinase A ส่งผลให้เกิดการเติมหมู่ฟอสเฟตของโปรตีนเป้าหมายตามลำดับ กลไกการส่งสัญญาณจากโปรตีนเหล่านี้ในการกระตุ้นเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลจะขึ้นกับโปรตีน ligands และโปรตีน transporters แต่ละชนิด ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มต่อไป

ความสัมพันธ์ในระดับเซลล์ของเนื้อเยื่อไขมัน

เนื้อเยื่อไขมันประกอบไปด้วยเซลล์ไขมันเป็นจำนวนมากและยังประกอบไปด้วยเซลล์หลายชนิด เช่น

เซลล์ประสาท เซลล์เยื่อหลอดเลือด และเซลล์ระบบภูมิคุ้มกัน การทำงานและการส่งสัญญาณร่วมกันระหว่างเซลล์เหล่านี้ส่งผลต่อการพัฒนาของเซลล์ไขมันแต่ละชนิด และกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกายซึ่งเป็นที่หลักของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลได้แก่

1. ระบบประสาทภายในเนื้อเยื่อไขมันสีเบจและไขมันสีน้ำตาล (Innervation of beige and brown adipose tissue)

ระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic nervous system) ทำหน้าที่ควบคุมการทำงาน การเจริญและพัฒนาของเซลล์ไขมันสีน้ำตาล^(17, 18) ในงานวิจัยของ Takahashi และคณะ พบว่าเมื่อทำการตัดระบบประสาท (denervation) ในหนู ส่งผลให้เซลล์ไขมันสีน้ำตาลเกิดการแสดงออกของยีน UCP1 ลดลง รวมไปถึงการทำงานของไมโทคอนเดรียลดลง การหมุนเวียนของเลือด และการนำน้ำตาลเข้าสู่เซลล์ด้วย เช่นเดียวกับงานวิจัยของ Vitali A. และคณะ พบว่าเมื่อทำการกระตุ้นด้วย β_3 -adrenergic agonists เพื่อให้เกิดการเจริญและพัฒนาของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาล พบว่าในเนื้อเยื่อไขมันสีขาวมี sympathetic nerve fibers หนาแน่นขึ้น สอดคล้องกันกับการเจริญและพัฒนาของเซลล์ไขมันสีเบจ⁽¹⁹⁾ นอกจากนี้ เมื่อกระตุ้นด้วยความเย็นเป็นระยะเวลาสั้นพบการแผ่ขยายของ noradrenergic nerve fibres เพิ่มขึ้นอีกด้วย⁽²⁰⁾ จากการศึกษาพบว่าการแสดงออกของยีน PRDM16 ในเซลล์ไขมัน นอกจากมีส่วนช่วยในการกระตุ้นการเจริญและพัฒนาของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลแล้ว ยังพบว่ามีส่วนช่วยในการเพิ่มขึ้นของเส้นใยประสาทได้ในเนื้อเยื่อไขมันสีขาวที่ถูกกระตุ้นด้วยความเย็น⁽²¹⁾ มีความเป็นไปได้ว่าการกระตุ้นการสร้างเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลส่งผลให้เกิด nerve remodelling ในเนื้อเยื่อไขมันและไปมีผลต่อกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกายในเซลล์ไขมันที่เริ่มมีการพัฒนาให้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าไม่มีเลกุล

ที่มาจากเซลล์ไขมันและมีผลต่อ nerve branching ได้แก่ nerve growth factor (NGF) และ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) หน้าที่สำคัญของโปรตีน NGF และโปรตีน BDNF คือช่วยในการควบคุมการเจริญเติบโตของประสาทรวมถึงการเจริญและการพัฒนาของประสาทด้วย^(22, 23) และยังพบอีกว่าโปรตีน Neuregulin 4 (NRG4) ที่สร้างจากเซลล์ไขมันสีน้ำตาลมีบทบาทในการกระตุ้น terminal nerve branching⁽²⁴⁾ สรุปได้ว่าการศึกษาและเข้าใจในระบบประสาทของเนื้อเยื่อไขมันจะมีประโยชน์ต่อแนวทางการรักษาใหม่ที่จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการเผาผลาญพลังงานในร่างกายให้ได้มากยิ่งขึ้น เช่น โรคอ้วน เป็นต้น

2. ระบบหลอดเลือดภายในเนื้อเยื่อไขมันสีเบจและไขมันสีน้ำตาล (Vasculature in beige and brown adipose tissue)

ภายในเนื้อเยื่อไขมันโดยเฉพาะอย่างยิ่งในเนื้อเยื่อไขมันสีเบจและเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล พบว่ามีหลอดเลือดมาเลี้ยงภายในเนื้อเยื่อเป็นจำนวนมาก เพื่อตอบสนองต่อกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolic demands) ในร่างกาย โดยมียีน vascular endothelial growth factor (VEGF) ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) ภายในเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาลพบการแสดงออกของยีน VEGF ในปริมาณมากเมื่อเปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อไขมันสีขาว เมื่อถูกกระตุ้นด้วยความเย็น ในเนื้อเยื่อไขมันจะกระตุ้นให้มีการสร้างหลอดเลือด จึงทำให้พบปริมาณของโปรตีน VEGF ที่เพิ่มสูงมากขึ้นตามไปด้วย^(25, 26) การเกิดการสร้างหลอดเลือดในเนื้อเยื่อไขมัน มีความสำคัญในการขนส่งออกซิเจนและสารอื่น ๆ เพื่อใช้ในกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้ร่างกาย จากการทดลองในหนูพบว่าเมื่อกระตุ้นการแสดงออกของยีน VEGF ให้เพิ่มสูงขึ้นกว่าระดับปกติ จะทำให้เกิดการเจริญและพัฒนา ของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลเพิ่มมากขึ้น^(27, 28) ส่งผลให้กระบวนการเมแทบอลิซึมในร่างกายมีประสิทธิภาพที่ดี ในทางตรงกัน

ข้ามหนูที่ถูกกระตุ้นให้อยู่ในสภาวะอ้วน พบการแสดงออกของยีน VEGF ที่ลดลง เป็นสาเหตุให้มีระบบเลือดภายในเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาลที่ลดลงไปด้วย การลดลงของโปรตีน VEGF ในเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาลนำไปสู่การย่อยสลายของไมโทคอนเดรีย (mitophagy) และเกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ไขมันสีน้ำตาลไปเป็นเซลล์ไขมันสีขาว⁽²⁹⁾ จากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่า ระบบหลอดเลือดภายในเนื้อเยื่อไขมัน มีผลต่อการควบคุมการทำงาน การเจริญและพัฒนาของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลในร่างกายอย่างมาก

3. เซลล์ระบบภูมิคุ้มกันในเนื้อเยื่อไขมันสีเบจและไขมันสีน้ำตาล (Immune cells in the regulation of brown and beige adipose tissue)

เซลล์ระบบภูมิคุ้มกันที่อยู่ภายในเนื้อเยื่อไขมันมีบทบาทที่สำคัญต่อการควบคุมความสมดุลภายในเนื้อเยื่อไขมัน⁽³⁰⁾ พบว่าในผู้ป่วยที่เป็นโรคอ้วนหรือในหนูที่ถูกกระตุ้นให้อยู่ในสภาวะอ้วน มีการสะสมของเซลล์ monocytes อยู่ภายในเนื้อเยื่อไขมันเป็นจำนวนมาก และมีการพัฒนาไปเป็นเซลล์ M1-like macrophage โดยเซลล์ชนิดนี้สามารถหลั่งสารกระตุ้นให้เกิดการอักเสบได้แก่ สาร tumour necrosis factor (TNF) ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการทำงานของอินซูลินในเซลล์ไขมัน ชัดขวางการเจริญและการพัฒนาของเซลล์ preadipocytes และทำให้เซลล์ไขมันสีน้ำตาลเกิดการตายแบบ apoptosis^(31, 32) ในทางตรงกันข้าม ในหนูที่มีรูปร่างผอม พบเซลล์ M2-like macrophages ซึ่งหลั่งสาร Interleukin-4 (IL-4) และ Interleukin-10 (IL-10) ที่ส่งผลให้เพิ่มการทำงานของอินซูลินและการเจริญพัฒนาของเซลล์ไขมันด้วย⁽³³⁾ นอกจากนี้ การกระตุ้นเซลล์ M-like macrophages ยังส่งผลต่อการทำงานของเซลล์ eosinophils ภายในเนื้อเยื่อไขมัน ทำให้เกิดการหลั่งสาร IL-4 และ Interleukin-13 (IL-13) และจากงานวิจัยของ Wu D. และคณะ พบว่าเซลล์ eosinophils ที่ผิดปกติส่งผลให้เกิดโรคอ้วนและภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ได้⁽³⁴⁾

การส่งสัญญาณของโปรตีน Type II cytokines มีบทบาทในการกระตุ้นเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาล เมื่อเกิดการกระตุ้นด้วยความเย็น ส่งผลให้เกิดการทำงานของเซลล์ eosinophils ที่อยู่ในเนื้อเยื่อไขมัน ทำให้มีการหลั่งสาร IL-4 และ IL-13 และไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์ macrophage ซึ่งส่งผลให้เกิดการสลายไขมัน การพัฒนาของเซลล์ไขมันสีน้ำตาลจากเซลล์ไขมันสีขาว และการเกิดกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกาย โดยการหลั่งสาร catecholamines⁽³⁵⁾ ซึ่งสารนี้ถูกสร้างขึ้นโดยเซลล์ macrophage สารนี้ยังสามารถกระตุ้นการสร้างเซลล์ไขมันสีเบจได้อีกด้วย จากการศึกษาของ Lee MW. และคณะ แสดงให้เห็นว่าสาร IL-4 เพิ่มจำนวนและการทำงานของเซลล์ต้นกำเนิดภายในเนื้อเยื่อไขมันสีขาว ความผิดปกติของการส่งสัญญาณในระบบภูมิคุ้มกันภายในเนื้อเยื่อไขมันทำให้เกิดการพัฒนาของเซลล์ไขมันสีเบจที่ลดลงตามไปด้วย⁽³⁶⁾ ในทางตรงกันข้ามในหนูที่ได้รับ IL-4 เข้าสู่ร่างกาย พบการกระตุ้นการสร้างเซลล์ไขมันสีเบจที่เพิ่มขึ้น และมีการใช้พลังงานเพื่อลดความอบอุ่นได้มากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าโปรตีน meteorin-like protein (METRNL) ที่สร้างจากกล้ามเนื้อ และเซลล์ไขมันสีขาว ยังสามารถกระตุ้นการเกิดเซลล์ไขมันสีเบจ โดยผ่านการกระตุ้นเซลล์ eosinophils และเซลล์ macrophages ในเนื้อเยื่อไขมันสีขาวได้อีกด้วย

Type II immune pathway มีบทบาทในการกระตุ้นการสร้างและการทำงานของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาล โดยมีความเกี่ยวข้องกับเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันในเนื้อเยื่อไขมัน ได้แก่ เซลล์ innate lymphoid cells group 2 (ILC2s) และ เซลล์ regulatory T cells (Treg) โดยเซลล์ ILC2s จะทำการหลั่ง IL-5 ซึ่งมีความสำคัญในการกระตุ้นและการอยู่รอดของเซลล์ eosinophils⁽³⁷⁾ ในเนื้อเยื่อไขมันที่ได้จาก หนูและคนที่อยู่ในภาวะอ้วน จะพบปริมาณเซลล์ ILC2s น้อยเมื่อเทียบกับในหนูและคนที่อยู่ในภาวะผอม ในขณะที่เมื่อทำการกระตุ้นเซลล์ ILC2s ด้วยสาร IL-33 หรือการปลูกถ่ายเซลล์ ILC2s ช่วยในการพัฒนาของเซลล์ไขมันสีน้ำตาลได้⁽³⁸⁾ ในหนูที่ไม่มี

การสร้างสาร IL-33 จะส่งผลให้มีจำนวนเซลล์ ILC2s ที่ลดลง และทำให้นำไปสู่โรคอ้วนได้^(36, 39) นอกจากนี้เซลล์ ILC2s มีผลต่อการเกิด browning ของเนื้อเยื่อไขมันสีขาว โดยการสร้างสาร Met-enkephalin ซึ่งกระตุ้นการแสดงออกของยีน UCP1 ในเซลล์ไขมัน และยังมีสารหลั่งสาร IL-4 ซึ่งกระตุ้นการเพิ่มจำนวนและการเกิดกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกายของเซลล์ต้นกำเนิดได้อีกด้วย⁽³⁸⁾

นอกจากเซลล์ที่กล่าวมาข้างต้นแล้วเซลล์ Treg เป็นเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันอีกหนึ่งชนิดที่มีความสำคัญต่อการทำงานของเนื้อเยื่อไขมัน⁽⁴⁰⁾ โดยเซลล์ Treg กระตุ้นเซลล์ macrophage ให้มีการหลั่งสาร cytokines ไปกระตุ้นการสร้างและการทำงานของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาล จากการศึกษาเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาลพบว่าเซลล์ Treg มีความสำคัญต่อกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกาย⁽⁴¹⁾ การศึกษาความสัมพันธ์ของเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันแต่ละชนิดกับเซลล์ในเนื้อเยื่อไขมันอย่างลึกซึ้ง อาจทำให้ค้นพบแนวทางการรักษาโรคอ้วนแบบใหม่ที่สามารถกระตุ้นการสร้างเซลล์ไขมันสีเบจ และเซลล์ไขมันสีน้ำตาลให้เพิ่มมากขึ้นในชั้นเนื้อเยื่อไขมันได้

กลไกควบคุมการทำงานของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาล

เนื้อเยื่อไขมันประกอบไปด้วยการทำงานร่วมกันของเซลล์หลายชนิดในกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกาย มีการควบคุมการทำงานโดยผ่านทางสองกลไกหลัก ได้แก่ adrenergic pathway และ alternative pathway โดย alternative pathway สามารถแบ่งได้เป็นสองแบบ คือ innate immune regulation และ creatine-dependent energetic uncoupling pathway

เซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลมีหน้าที่สร้างความร้อนในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเพื่อป้องกันภาวะตัวเย็นเกิน เมื่อร่างกายสัมผัสกับอากาศที่หนาวเย็น ระบบประสาทซิมพาเทติกจะหลั่งสาร norepinephrine ไปจับกับโปรตีน β_3 -adrenergic receptor ของเซลล์ไขมัน

สีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาล เพื่อกระตุ้นการส่งสัญญาณภายในเซลล์ ทำให้เพิ่มการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกาย (thermogenic gene) และทำให้มีการสลายไขมัน ผลที่ได้จากการสลายไขมัน ทำให้ได้ไขมันอิสระ ซึ่งจะถูกลดออกซิเดชันในไมโทคอนเดรีย ทำให้เกิด electrochemical gradient ของโปรตอนระหว่างเยื่อหุ้มชั้นในและเยื่อหุ้มชั้นนอกของไมโทคอนเดรีย โดยโปรตีน UCP1 ที่อยู่ภายในเซลล์ไขมันสีเบจ และเซลล์ไขมันสีน้ำตาลจะทำหน้าที่ขนส่งโปรตอนเข้าสู่ไมโทคอนเดรีย เป็นผลให้เกิดการสร้างความร้อนที่เรียกว่า nonshivering thermogenesis การทำงานในลักษณะเช่นนี้ เรียกว่าเป็นการทำงานของ adrenergic pathway นอกจากนี้ reactive oxygen species (ROS) ที่ถูกสร้างขึ้นโดยไมโทคอนเดรีย ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของโปรตีน UCP1 ได้⁽⁴²⁾

การควบคุมกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกาย โดยผ่านทาง alternative pathway ได้แก่ การควบคุมผ่านทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (innate immune regulation) เมื่อร่างกายสัมผัสกับอากาศที่หนาวเย็น เซลล์ eosinophils ในเนื้อเยื่อไขมันสีขาวจะทำการหลั่งสาร IL-4 และไปกระตุ้นเซลล์ macrophage ให้ทำการหลั่งสาร norepinephrine (nerve-independent source) ในการกระตุ้นกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกาย⁽³⁶⁾ และสาร IL-4 ยังสามารถกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์ไขมันสีขาวได้โดยตรง เพื่อกระตุ้นให้เกิดการสร้างเซลล์ไขมันสีเบจได้ สาร IL-33 ที่สร้างจากเซลล์ไขมันและเซลล์เยื่อเมือกของผนังหลอดเลือด สามารถกระตุ้นเซลล์ innate lymphoid cells ให้หลั่งสาร IL-5 และไปกระตุ้นให้เซลล์ eosinophils หลั่งสาร IL-4⁽³⁸⁾ นอกจากนี้เซลล์ ILC2s ที่ถูกกระตุ้นยังสามารถหลั่งสาร peptide methionine-enkephalin (Met-Enk) ไปจับกับโปรตีน opioid receptor ของเซลล์ไขมันสีเบจเพื่อกระตุ้นการเจริญและพัฒนาของเซลล์ไขมันสีเบจและกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกายได้⁽³⁹⁾

Creatine-dependent energetic uncoupling pathway จัดเป็น alternative pathway หนึ่งที่ควบคุมกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกาย โดยไม่ผ่านทางโปรตีน UCP1 แต่ผ่านทาง creatine cycle (UCP1-independent manner)⁽⁴³⁾ creatine kinase activity และ creatine metabolism gene ทำงานร่วมกันในเซลล์ไขมันสีเบจ เมื่อถูกกระตุ้นด้วยความเย็น creatine ส่งผลให้มีการสร้าง ATP ในไมโทคอนเดรียเพิ่มมากขึ้นและส่งผลให้เกิดการถ่ายทอดอิเล็กตรอน (respiratory chain) โดยในหนูที่ไม่มีการสร้าง creatine พบว่าไม่มีการทำงานของ β_3 -adrenergic signaling อาจเป็นไปได้ว่า creatine cycle มีความสำคัญต่อกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกายของเซลล์ไขมันสีเบจ

ปัจจัยที่ส่งผลต่อเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาล

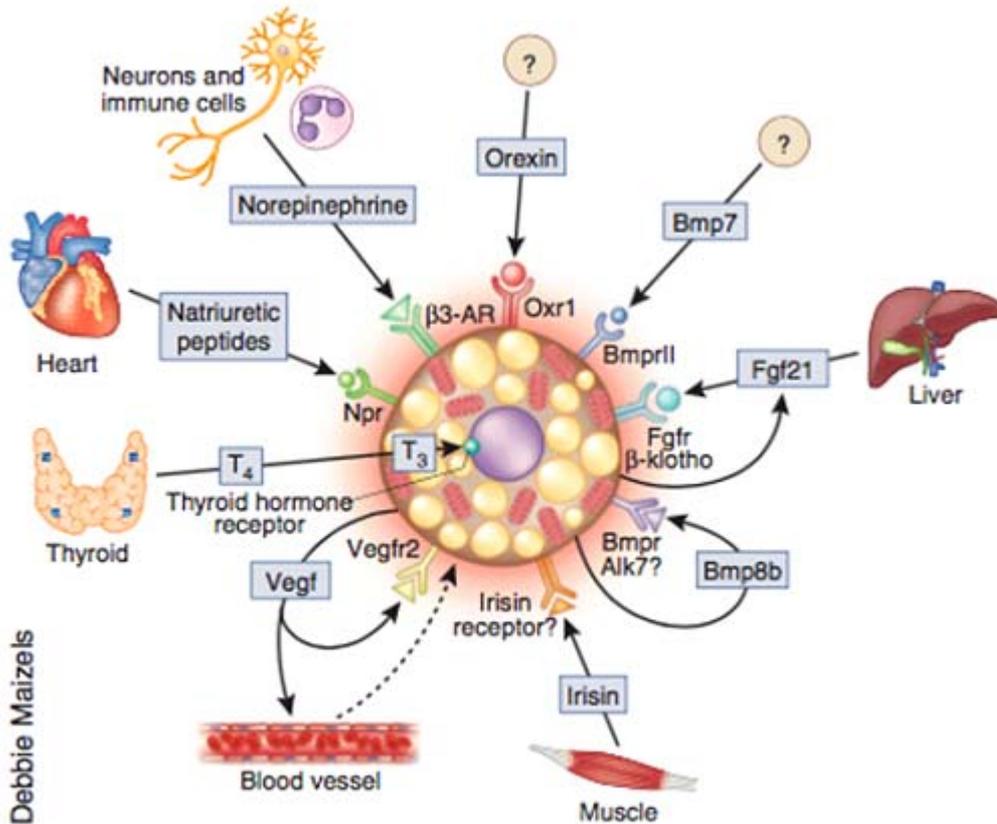
การทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกมีความสำคัญต่อกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกายของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาล การส่งสัญญาณของระบบประสาทส่งผลให้เกิดการเจริญและการพัฒนาของเซลล์ไขมันชนิดต่าง ๆ ได้ ถึงแม้ว่า β_3 -adrenergic signaling จะเป็นตัวกลางหลักที่มีความสำคัญต่อการเกิดเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาล แต่ยังมีฮอร์โมนและโมเลกุลอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อการควบคุมการใช้พลังงานภายในเนื้อเยื่อไขมันด้วย โมเลกุลที่ถูกสร้างและหลั่งออกมามีผลต่อเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาล (รูปที่ 3) อาจนำไปสู่การพัฒนาเพื่อการรักษาผู้ป่วยโรคอ้วนและโรคอื่น ๆ ได้ เช่น

Irisin สามารถพบได้ในกล้ามเนื้อลาย โดยมีโปรตีน PGC-1 α ควบคุมการทำงานและตอบสนองต่อการออกกำลังกาย โดยทำให้มีการสร้างไมโทคอนเดรียเพิ่มมากขึ้น (mitochondrial biogenesis)⁽⁴⁴⁾ จากงานวิจัยของ Wenz T. และคณะ พบว่าระดับการแสดงออกของยีน PGC-1 α ที่เพิ่มสูงขึ้น ช่วยป้องกันหนูจากภาวะอ้วนได้⁽⁴⁵⁾ และในหนูที่มีการกระตุ้นให้เกิดการแสดงออก

ของยีน *PGC-1 α* ในเนื้อเยื่อไขมันสีขาวจะพบการเพิ่มขึ้นของเซลล์ไขมันสีเบจในปริมาณที่มากกว่าในหนูที่ปกติ⁽⁴⁶⁾ target gene ของโปรตีน *PGC-1 α* ได้แก่ ยีน *Fndc5* เมื่อมีการทำงานร่วมกันจะส่งผลให้เกิดการสร้างโปรตีน Irisin จากเซลล์กล้ามเนื้อ โดยโปรตีน Irisin ที่ถูกสร้างนี้สามารถกระตุ้นทำให้เกิดการ browning ของเนื้อเยื่อไขมันสีขาวได้⁽¹⁰⁾

Fibroblast growth factor 21 (*Fgf21*) เป็นฮอร์โมนที่ควบคุมระดับการใช้พลังงานและมีการศึกษาผลของฮอร์โมน *Fgf21* ในโรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคหัวใจ และหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น ในเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล

พบว่ามีการแสดงออกของยีน *Fgf21* ที่เพิ่มสูงขึ้นเมื่อถูกกระตุ้นด้วยความเย็น โดยมีบทบาทสำคัญในกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกาย^(47, 48) จากการศึกษาพบว่าปริมาณฮอร์โมน *Fgf21* ที่เพิ่มสูงขึ้น จะกระตุ้นการทำงานของโปรตีน *PGC-1 α* เพื่อกระตุ้นการสร้างเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลได้⁽⁴⁹⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าฮอร์โมน *Fgf21* มีผลต่อระบบเผาผลาญของร่างกาย เช่น ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพต่อการนำน้ำตาลกลับเข้าเซลล์ การเพิ่มความไวของอินซูลิน (insulin sensitivity) และมีผลในการลดน้ำหนักด้วย^(50 – 52)



รูปที่ 3. ปัจจัยที่มีผลต่อเซลล์ไขมันสีเบจและ/หรือ เซลล์ไขมันสีน้ำตาล

เซลล์และเนื้อเยื่อภายในร่างกายมีการสร้างโมเลกุลมากมาย โดยผ่านกระบวนการต่าง ๆ เพื่อไปมีผลกระตุ้นการทำงานของเซลล์ไขมันสีเบจ และเซลล์ไขมันสีน้ำตาล เซลล์ประสาทและเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันมีการสร้างสาร norepinephrine เนื้อเยื่อหัวใจมีการสร้างสาร natriuretic peptides ตับและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลมีการสร้างฮอร์โมน *Fgf21* กล้ามเนื้อมีการหลั่งสาร Irisin และไตรอยด มีการผลิตฮอร์โมน *T4* โดยเซลล์ไขมันสีน้ำตาลสามารถสร้างโปรตีน *VEGF* และโปรตีน *Bmp8b* เพื่อเพิ่มการทำงานในกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกาย นอกจากนี้โปรตีน *Orexin* และ *BMP7* พบว่าสามารถกระตุ้นการเจริญและพัฒนาของเซลล์ไขมันสีเบจ และเซลล์ไขมันสีน้ำตาลได้ โดยแหล่งที่มาของโมเลกุลทั้งสองชนิดยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด⁽⁵⁹⁾

Natriuretic peptides ซึ่งมีอยู่สองชนิด คือ atrial natriuretic peptide และ brain-type natriuretic peptide ที่ถูกสร้างจากหัวใจ เพื่อตอบสนองต่อภาวะหัวใจล้มเหลวหรือความดันหัวใจที่เพิ่มสูงเกินไป โดย peptides ที่สร้างขึ้นจะไปลดปริมาณและความดันเลือด รวมไปถึง cardiac output ทำให้หัวใจเข้าสู่ภาวะปกติ atrial natriuretic peptide พบว่ามีบทบาทในการสลายไขมัน นอกจากนี้ยังพบว่า natriuretic peptides ที่อยู่ในกระแสเลือดมีความสอดคล้องต่อน้ำหนักตัวที่ลดลงอีกด้วย⁽⁵³⁾ เมื่อมีการกระตุ้นด้วยความเย็น จะเกิดการสร้าง natriuretic peptides ที่เพิ่มสูงขึ้น โดย natriuretic peptides ที่สร้างขึ้นมีผลโดยตรงกับเซลล์ไขมัน โดยกระตุ้นให้เกิดการสลายไขมันและการเกิด browning โดยการกระตุ้นผ่านทาง cyclic GMP-dependent protein kinase (PKG) และทำงานร่วมกับ β_3 -adrenergic-PKA pathway เพื่อกระตุ้นการสลายไขมันและกระตุ้นกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกาย⁽⁵⁴⁾

Bmp8b ถูกสร้างจากเซลล์ไขมันสีน้ำตาลเพื่อควบคุมการทำงานในกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกายให้มีประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้น นอกจากถูกสร้างจากเซลล์ไขมันสีน้ำตาลแล้ว ยังสามารถ พบสาร Bmp8b ใน hypothalamic nuclei จากการศึกษานี้ของ Whittle AJ. และคณะ พบว่าเมื่อทำการฉีดสาร Bmp8b เข้าสู่สมองหนู ส่งผลทำให้หนูมีน้ำหนักตัวลดลง⁽⁵⁵⁾ ถึงแม้ว่ายังไม่มีการศึกษาผลของสาร Bmp8b ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ มากนัก แต่ปัจจุบัน Bmp8b เป็นโมเลกุลหนึ่งที่สามารถนำมาศึกษาและพัฒนาเพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคอ้วนได้

นอกจากนี้ยังมีโมเลกุลอื่น ๆ ที่มีผลกระตุ้นการทำงานของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาล ตัวอย่างเช่น thyroid hormone ซึ่งพบว่ามีผลกระตุ้นยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกายในเซลล์ไขมันสีน้ำตาล ผ่านทาง thyroid receptors ทำให้มีการทำงานของเซลล์ไขมันสีน้ำตาลที่เพิ่มสูงขึ้น^(56, 57) และสาร Orexin ที่เป็น neurotransmitter พบว่ามีความสามารถในการกระตุ้นการเจริญและพัฒนาของเซลล์ต้นกำเนิดให้เปลี่ยนไปเป็นเซลล์ไขมันสีน้ำตาลได้⁽⁵⁸⁾ การกระตุ้นการทำงานของโมเลกุลที่กล่าวมาข้างต้นนี้ ส่งผล

ต่อระบบเมแทบอลิซึมของร่างกาย ทำให้มีการเผาผลาญพลังงานได้ดีมากยิ่งขึ้น ซึ่งจะนำไปสู่แนวทางการรักษาโรคต่าง ๆ ทางกายภาพบำบัดด้วยโมเลกุลเหล่านี้ได้ในอนาคต

ศักยภาพทางการรักษา (therapeutic potential)

เนื้อเยื่อไขมันสีขาว เนื้อเยื่อไขมันสีเบจและเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล มีบทบาทในการควบคุมเมแทบอลิซึมของพลังงานในร่างกายให้อยู่ในสภาวะสมดุล เนื้อเยื่อไขมันสีขาวโดยเฉพาะอย่างยิ่งไขมันที่สะสมอยู่ในอวัยวะภายในต่าง ๆ ของร่างกาย เป็นสาเหตุหลักที่ก่อให้เกิดโรคอ้วน โรคเบาหวาน และโรคอื่น ๆ ที่มีสาเหตุเกิดมาจากโรคอ้วนอีกมากมาย ซึ่งจัดเป็นปัญหาสุขภาพที่มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น ปัจจุบันจึงได้มีการค้นหาแนวทางการรักษาใหม่ เพื่อที่จะลดจำนวนเซลล์ไขมันสีขาวลงจากการค้นพบเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลได้นำไปสู่แนวทางการรักษาโรคต่าง ๆ ด้วยเซลล์ไขมันทั้งสองชนิดนี้ เซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลมีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมพลังงาน ดังนั้นเมื่อลดจำนวนของเซลล์ไขมันสีขาวและเพิ่มจำนวนของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาล อาจทำให้มีผู้ป่วยที่เป็นโรคอ้วนหรือโรคเบาหวานมีสุขภาพที่ดีขึ้นได้ เนื่องจากเซลล์ไขมันทั้งสองชนิด นี้มีคุณลักษณะและคุณสมบัติที่มีความสำคัญต่อกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกาย (ตารางที่ 2) ทำให้ร่างกายเผาผลาญไขมันที่เก็บสะสมไว้และไม่ก่อให้เกิดอันตราย จากงานวิจัยของ Guerra C. และคณะ พบว่าหนูที่ถูกกระตุ้นให้มีการแสดงออกยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างความอบอุ่นให้กับร่างกายในเนื้อเยื่อไขมันสีขาว มีความต้านทานต่อการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโรคอ้วนและภาวะดื้อต่ออินซูลินได้⁽⁶⁰⁾ นอกจากนี้การศึกษามอเลกุลต่าง ๆ เช่น Irisin Fgf21 และ Natriuretic peptides ที่สามารถกระตุ้นการเกิด browning ในเนื้อเยื่อไขมันสีขาว และการเพิ่มการทำงานของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาล ยังสามารถนำมาประยุกต์ใช้เป็นยาในการรักษาผู้ป่วยได้ ถึงแม้ว่าการวิจัยที่ผ่านมา พบว่ามีโมเลกุลบางตัวทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการรักษา

ตารางที่ 2. สรุปคุณลักษณะและคุณสมบัติของไขมันสีเบจและไขมันสีน้ำตาล

ชนิดของไขมัน	ไขมันสีเบจ	ไขมันสีน้ำตาล
บริเวณที่พบในร่างกาย	- ในหนู พบได้ในบริเวณขาหนีบ (inguinal) - ในคน พบได้ในบริเวณแอ่งเหนือกระดูกไหปลาร้า (supraclavicular) และบริเวณคอ	- ในหนู พบได้ในบริเวณ interscapular - ในคน พบได้ในบริเวณแอ่งเหนือกระดูกไหปลาร้า (supraclavicular) และบริเวณคอ
รูปร่างลักษณะ	มีหยดไขมันขนาดเล็กภายในเซลล์ และมีจำนวนไมโตคอนเดรียมาก	มีหยดไขมันขนาดเล็กและไม่โตคอนเดรียจำนวนมากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ไขมันสีขาว และเซลล์ไขมันสีเบจ
เซลล์ต้นกำเนิด	ทฤษฎีที่ 1 เซลล์ต้นกำเนิดไขมันสีเบจ ทฤษฎีที่ 2 เซลล์ต้นกำเนิดเดียวกันกับเซลล์ไขมันสีขาว	เซลล์ต้นกำเนิดเดียวกันกับเซลล์กล้ามเนื้อ
หน้าที่	Thermogenesis	Thermogenesis
ตัวบ่งชี้ที่เชื่อมเซลล์ไขมัน	PAT +++ /P2RX5 + / TMEM26	PAT + /P2RX5 +++ / TMEM26
ปัจจัยที่ส่งผลต่อการพัฒนาของเซลล์ไขมัน	Cold, irisin, Fgf21, natriuretic peptides	Cold, irisin, Fgf21, natriuretic peptides, Bmp8b, thyroid hormone, orexin
ภาวะอ้วน	จำนวนลดลง	จำนวนลดลง

หมายเหตุ: การแสดงออกของยีนในระดับต่ำ (+) , การแสดงออกของยีนในระดับสูง (+++)

สรุป

ร่างกายคนเราประกอบไปด้วยเนื้อเยื่อไขมัน ที่มีเซลล์ไขมันแต่ละชนิดแตกต่างกัน ได้แก่ เซลล์ไขมันสีขาว เซลล์ไขมันสีเบจ และเซลล์ไขมันสีน้ำตาล ถึงแม้ว่าร่างกายมีเซลล์ไขมันสีขาวเป็นจำนวนมากที่ทำหน้าที่เก็บสะสมพลังงาน แต่การสะสมเซลล์ไขมันสีขาวที่มากเกินไปก่อให้เกิดการพัฒนาไปเป็นโรคอ้วนและโรคอื่น ๆ ตามมาอีกมากมาย ดังนั้นการลดจำนวนของเซลล์ไขมันสีขาวจึงมีความสำคัญ และอาจเป็นแนวทางในการรักษาโรคอ้วนได้ นอกจากการลดปริมาณของเซลล์ไขมันสีขาวแล้ว การศึกษาค้นคว้าแนวทางการเพิ่มจำนวนของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลจะเป็นแนวทางใหม่ในการรักษาโรคอ้วนและโรคอื่น ๆ ที่กำลังได้รับความ

น่าสนใจเป็นอย่างยิ่ง อย่างไรก็ตามการทำงานที่ลดลงของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลในผู้ป่วยโรคอ้วนนั้น ยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่าเป็นสาเหตุหรือผลที่ทำให้เกิดโรคอ้วนและโรคอื่น ๆ ตามมา การศึกษา กลไกต่าง ๆ มากมายเพื่อที่ช่วยในการควบคุมการทำงานของเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์สีน้ำตาล เช่น type II cytokine signaling หรือ creatine-dependent energetic uncoupling pathway อาจทำให้เกิดองค์ความรู้ใหม่ที่จะพัฒนาให้เกิดประสิทธิภาพทางการรักษาโรค โดยการควบคุมการทำงานของเซลล์ไขมันแต่ละชนิด สิ่งที่น่าสนใจอีกประเด็นหนึ่ง คือ การศึกษาชีววิทยาในเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์ไขมัน ซึ่งในปัจจุบันมีการศึกษาค้นคว้าที่ยังไม่แพร่หลายมากนัก แนวทางการศึกษาเซลล์ต้นกำเนิด

ในสัตว์ทดลองยังอยู่ในระหว่างการวิจัยและพัฒนา ถึงแม้ว่าผลจากงานวิจัยได้แสดงให้เห็นแล้วว่าเซลล์ไขมันสีขาวที่สะสมในร่างกายสามารถเปลี่ยนไปเป็นเซลล์ไขมันสีเบจหรือเซลล์ไขมันสีน้ำตาลได้ และยังช่วยทำให้น้ำหนักตัวลดลงอีกด้วย แต่การควบคุมการสร้างเซลล์ไขมันสีเบจและเซลล์ไขมันสีน้ำตาลในคนยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมอีกมากเพื่อให้ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยวิธีนี้ได้ผลสูงสุดและไม่มีผลข้างเคียง การควบคุมอาหารประกอบกับการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอยังคงเป็นแนวทางที่มีประสิทธิภาพที่ดีและปลอดภัย เหมาะสำหรับผู้ที่ต้องการลดน้ำหนักอย่างจริงจัง โดยนอกจากน้ำหนักตัวที่ลดลงแล้วยังทำให้มีสุขภาพร่างกายที่ดีขึ้นอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Sponton CH, Kajimura S. Multifaceted roles of beige fat in energy homeostasis beyond UCP1. *Endocrinology* 2018;159:2545-53.
2. Ikeda K, Maretich P, Kajimura S. The common and distinct features of brown and beige adipocytes. *Trends Endocrinol Metab* 2018; 29:191-200.
3. Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat* 1972;112:35-9.
4. Sanchez-Gurmaches J, Hung CM, Sparks CA, Tang Y, Li H, Guertin DA. PTEN loss in the Myf5 lineage redistributes body fat and reveals subsets of white adipocytes that arise from Myf5 precursors. *Cell Metab* 2012;16: 348-62.
5. Lepper C, Fan CM. Inducible lineage tracing of Pax7-descendant cells reveals embryonic origin of adult satellite cells. *Genesis* 2010; 48:424-36.
6. Inagaki T, Sakai J, Kajimura S. Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipose cell fate and function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016;17:480-95.
7. Forner F, Kumar C, Lubber CA, Fromme T, Klingenspor M, Mann M. Proteome differences between brown and white fat mitochondria reveal specialized metabolic functions. *Cell Metab* 2009;10:324-35.
8. Himms-Hagen J, Melnyk A, Zingaretti MC, Ceresi E, Barbatelli G, Cinti S. Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;279:C670-81.
9. Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med* 2013;19:1338-44.
10. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012;150:366-76.
11. Lee YH, Petkova AP, Mottillo EP, Granneman JG. In vivo identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by beta3-adrenoceptor activation and high-fat feeding. *Cell Metab* 2012;15:480-91.
12. Sharp LZ, Shinoda K, Ohno H, Scheel DW, Tomoda E, Ruiz L, et al. Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells. *PLoS One* 2012; 7:e49452.
13. Gesta S, Bluher M, Yamamoto Y, Norris AW, Berndt J, Kralisch S, et al. Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:6676-81.

14. Walden TB, Hansen IR, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, "brite," and white adipose tissues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;302:E19-31.
15. Ussar S, Lee KY, Dankel SN, Boucher J, Haering MF, Kleinridders A, et al. ASC-1, PAT2, and P2RX5 are cell surface markers for white, beige, and brown adipocytes. *Sci Transl Med* 2014;6:247ra103.
16. Nascimento EB, Boon MR, van Marken Lichtenbelt WD. Fat cells gain new identities. *Sci Transl Med* 2014;6:247fs29.
17. Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. Central control of brown adipose tissue thermogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:pii:00005.
18. Bartness TJ, Shrestha YB, Vaughan CH, Schwartz GJ, Song CK. Sensory and sympathetic nervous system control of white adipose tissue lipolysis. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 318:34-43.
19. Vitali A, Murano I, Zingaretti MC, Frontini A, Ricquier D, Cinti S. The adipose organ of obesity-prone C57BL/6J mice is composed of mixed white and brown adipocytes. *J Lipid Res* 2012;53:619-29.
20. Murano I, Barbatelli G, Giordano A, Cinti S. Noradrenergic parenchymal nerve fiber branching after cold acclimatisation correlates with brown adipocyte density in mouse adipose organ. *J Anat* 2009;214:171-8.
21. Seale P, Conroe HM, Estall J, Kajimura S, Frontini A, Ishibashi J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J Clin Invest* 2011; 121:96-105.
22. Nisoli E, Tonello C, Benarese M, Liberini P, Carruba MO. Expression of nerve growth factor in brown adipose tissue: implications for thermogenesis and obesity. *Endocrinology* 1996; 137:495-503.
23. Sornelli F, Fiore M, Chaldakov GN, Aloe L. Adipose tissue-derived nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: results from experimental stress and diabetes. *Gen Physiol Biophys* 2009;28 Spec No:179-83.
24. Rosell M, Kaforou M, Frontini A, Okolo A, Chan YW, Nikolopoulou E, et al. Brown and white adipose tissues: intrinsic differences in gene expression and response to cold exposure in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 306:E945-64.
25. Asano A, Kimura K, Saito M. Cold-induced mRNA expression of angiogenic factors in rat brown adipose tissue. *J Vet Med Sci* 1999;61: 403-9.
26. Fredriksson JM, Nikami H, Nedergaard J. Cold-induced expression of the VEGF gene in brown adipose tissue is independent of thermogenic oxygen consumption. *FEBS Lett* 2005;579:5680-4.
27. Bagchi M, Kim LA, Boucher J, Walshe TE, Kahn CR, D'Amore PA. Vascular endothelial growth factor is important for brown adipose tissue development and maintenance. *FASEB J* 2013;27:3257-71.
28. Elias I, Franckhauser S, Ferre T, Vila L, Tafuro S, Munoz S, et al. Adipose tissue overexpression of vascular endothelial growth factor protects

- against diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2012;61:1801-13.
29. Shimizu I, Aprahamian T, Kikuchi R, Shimizu A, Papanicolaou KN, MacLauchlan S, et al. Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J Clin Invest* 2014;124:2099-112.
30. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011;121:2111-7.
31. Cawthorn WP, Heyd F, Hegyi K, Sethi JK. Tumour necrosis factor- α inhibits adipogenesis via a beta-catenin/TCF4 (TCF7L2)-dependent pathway. *Cell Death Differ* 2007;14:1361-73.
32. Vidal C, Bermeo S, Li W, Huang D, Kremer R, Duque G. Interferon gamma inhibits adipogenesis in vitro and prevents marrow fat infiltration in oophorectomized mice. *Stem Cells* 2012;30:1042-8.
33. Lumeng CN, DelProposto JB, Westcott DJ, Saltiel AR. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes* 2008;57:3239-46.
34. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science* 2011;332:243-7.
35. Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YP, Mwangi J, David T, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature* 2011;480:104-8.
36. Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI, Cui X, Tian X, Locksley RM, et al. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell* 2014;157:1292-308.
37. Nussbaum JC, Van Dyken SJ, von Moltke J, Cheng LE, Mohapatra A, Molofsky AB, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature* 2013;502:245-8.
38. Lee MW, Odegaard JI, Mukundan L, Qiu Y, Molofsky AB, Nussbaum JC, et al. Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis. *Cell* 2015;160:74-87.
39. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, Stine RR, Monticelli LA, Sonnenberg GF, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature* 2015;519:242-6.
40. Cipolletta D, Feuerer M, Li A, Kamei N, Lee J, Shoelson SE, et al. PPAR- γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells. *Nature* 2012;486:549-53.
41. Medrikova D, Sijmonsma TP, Sowodniok K, Richards DM, Delacher M, Sticht C, et al. Brown adipose tissue harbors a distinct sub-population of regulatory T cells. *PLoS One* 2015;10:e0118534.
42. Chouchani ET, Kazak L, Jedrychowski MP, Lu GZ, Erickson BK, Szpyt J, et al. Mitochondrial ROS regulate thermogenic energy expenditure and sulfenylation of UCP1. *Nature* 2016;532:112-6.
43. Kazak L, Chouchani ET, Jedrychowski MP, Erickson BK, Shinoda K, Cohen P, et al. A

- creatine-driven substrate cycle enhances energy expenditure and thermogenesis in beige fat. *Cell* 2015;163:643-55.
44. Lira VA, Benton CR, Yan Z, Bonen A. PGC-1 α regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E145-61.
45. Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, Spiegelman BM, Moraes CT. Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(48):20405-10.
46. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481:463-8.
47. Chartoumpekis DV, Habeos IG, Ziros PG, Psyrogiannis AI, Kyriazopoulou VE, Papavassiliou AG. Brown adipose tissue responds to cold and adrenergic stimulation by induction of FGF21. *Mol Med* 2011;17:736-40.
48. Hondares E, Iglesias R, Giralt A, Gonzalez FJ, Giralt M, Mampel T, et al. Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue. *J Biol Chem* 2011;286:12983-90.
49. Hondares E, Rosell M, Gonzalez FJ, Giralt M, Iglesias R, Villarroya F. Hepatic FGF21 expression is induced at birth via PPAR α in response to milk intake and contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat. *Cell Metab* 2010;11:206-12.
50. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology* 2008;149:6018-27.
51. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 2005;115:1627-35.
52. Xu J, Lloyd DJ, Hale C, Stanislaus S, Chen M, Sivits G, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes* 2009;58:250-9.
53. Chainani-Wu N, Weidner G, Purnell DM, Frenda S, Merritt-Worden T, Kemp C, et al. Relation of B-type natriuretic peptide levels to body mass index after comprehensive lifestyle changes. *Am J Cardiol* 2010;105:1570-6.
54. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessi-Fulgheri P, Zhang C, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest* 2012;122:1022-36.
55. Whittle AJ, Carobbio S, Martins L, Slawik M, Hondares E, Vazquez MJ, et al. BMP8B increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions. *Cell* 2012;149:871-85.
56. de Jesus LA, Carvalho SD, Ribeiro MO, Schneider M, Kim SW, Harney JW, et al. The type 2 iodothyronine deiodinase is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue. *J Clin Invest* 2001;108:1379-85.

57. Lopez M, Varela L, Vazquez MJ, Rodriguez-Cuenca S, Gonzalez CR, Velagapudi VR, et al. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nat Med* 2010;16:1001-8.
58. Sellayah D, Bharaj P, Sikder D. Orexin is required for brown adipose tissue development, differentiation, and function. *Cell Metab* 2011; 14:478-90.
59. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med* 2013;19:1252-63.
60. Guerra C, Koza RA, Yamashita H, Walsh K, Kozak LP. Emergence of brown adipocytes in white fat in mice is under genetic control. Effects on body weight and adiposity. *J Clin Invest* 1998;102:412-20.