

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：82111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07699

研究課題名(和文) 脂肪組織リモデリングを標的とした肥育牛新規アディポジェネシス制御機構の解明

研究課題名(英文) Effects of adipose tissue remodeling on bovine adipogenesis

研究代表者

山田 知哉 (Yamada, Tomoya)

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・畜産研究部門・上級研究員

研究者番号：80343987

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、脂肪組織リモデリングが肥育牛のアディポジェネシスに及ぼす影響を検討した。黒毛和種肥育牛の脂肪組織テロメア長を検討した結果、皮下脂肪組織のテロメア長は内臓脂肪組織より有意に低いことを見出した。また、黒毛和種肥育牛の内臓脂肪組織へのマクロファージ浸潤は、皮下脂肪より増加していることが明らかとなった。さらにホルスタイン種の内臓脂肪組織におけるアディポネクチン遺伝子の発現は、黒毛和種より高い傾向にあった。以上の結果から、脂肪組織リモデリングは肥育牛のアディポジェネシスを制御しているキーファクターであると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this experiment, we studied on the effects of adipose tissue remodeling on bovine adipogenesis. We showed that the telomere length of subcutaneous adipose tissue of fattening Japanese black steers were shorter than that of visceral adipose tissue. Macrophage infiltration was increased in visceral adipose tissue of fattening Japanese black steers, although there were few macrophages in subcutaneous adipose tissue. We also showed that the expression of adiponectin gene in visceral adipose tissue of Holstein steers was higher than that of Japanese black steers. These results indicate that adipose tissue remodeling is a key factor in regulating bovine adipogenesis.

研究分野：家畜栄養生理学

キーワード：栄養・飼養 肥育牛 脂肪組織

1. 研究開始当初の背景

(1) 脂肪組織が成長する一連の過程は、「アディポジェネシス」と総称される。肥満の進行したヒトや実験動物では、脂肪組織内において、新たな脂肪細胞が増殖分化するための組織環境を構築する「脂肪組織リモデリング」が促進されていることが判明した。脂肪組織リモデリングは、肥大化した脂肪細胞の脂肪組織内からの排除と、それに伴い新たな脂肪細胞が増殖分化するための組織環境を構築するメカニズムによって制御されている。したがって、脂肪組織リモデリングにおいてこれらメカニズムを制御している要因を明らかにすることが重要となる。

(2) 肉牛では蓄積部位によって脂肪細胞の分化調節機構が大きく異なっている。研究代表者のこれまでの研究において、核内転写因子や血管新生因子の発現が、ウシ脂肪細胞の分化制御に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。

(3) これら脂肪細胞自身の分化能力に加え、脂肪組織リモデリングは、肥育牛のアディポジェネシス制御に大きく影響している可能性が推察されるが、詳細は未だ不明である。従って、脂肪組織リモデリングを、アディポジェネシス制御を行うキーファクターとして積極的に評価することが、今後肥育牛の飼養管理技術を改善していく上で不可欠であると考えられた。

2. 研究の目的

(1) 脂肪組織リモデリングは、ヒトや実験動物のアディポジェネシス制御を行う重要なキーファクターであると考えられる。しかし、反芻動物のアディポジェネシスにおける脂肪組織リモデリングの影響に関しては明らかではない。本研究では、脂肪組織リモデリングという新たな観点から、ウシのアディポジェネシス制御機構を解明することを目的とする。

(2) そこで本研究では、脂肪組織リモデリングが肥育牛アディポジェネシス制御機構に及ぼす影響を明らかにするため、以下の検討を実施した。

(3) 脂肪蓄積部位の違いが、脂肪組織のテロメア長に及ぼす影響を検討する。

(4) 脂肪蓄積部位の違いが、脂肪組織内へのマクロファージ浸潤に及ぼす影響を検討する。加えて給与飼料の違いが、これら脂肪組織内へのマクロファージ浸潤に及ぼす影響を検討する。

(5) ウシ品種の違いが、脂肪組織における

リモデリング制御因子の発現に及ぼす影響を検討する。

2. 研究の方法

(1) 黒毛和種肥育牛の、皮下脂肪組織および内臓脂肪組織におけるテロメア長を測定する。

(2) 濃厚飼料多給或いは粗飼料多給で肥育した黒毛和種去勢牛の、皮下脂肪組織および内臓脂肪組織における、マクロファージマーカーCD68 発現を、リアルタイム PCR 法によって測定する。さらに、これら部位の凍結切片を作成し、抗 CD68 抗体を用い、免疫組織染色を実施する。

(3) 黒毛和種肥育牛と、ホルスタイン種肥育牛の、皮下脂肪組織および内臓脂肪組織における脂肪組織リモデリング制御因子の発現を、リアルタイム PCR 法によって測定する。

3. 研究成果

(1) 肥育牛脂肪組織における脂肪蓄積部位の違いが、テロメア長に及ぼす影響を検討した。肥育牛の皮下脂肪組織のテロメア長は、内臓脂肪組織より有意に短いことを見出した(図1)。肥満のヒトでも同様に、皮下脂肪組織のテロメア長が内臓脂肪組織より短いことから皮下脂肪と内臓脂肪組織のテロメア長は、肥満のヒトと肥育牛で同様の傾向を示すと考えられた。

ヒトや実験動物の脂肪前駆細胞を用いた *in vitro* 試験の結果から、皮下脂肪前駆細胞と比較し、内臓脂肪前駆細胞は、分化能および増殖能が低いことが報告されている。従ってこれらの結果から、肥育牛の内臓脂肪組織の長いテロメア長は内臓脂肪前駆細胞の低い増殖能を反映している可能性が推察された。

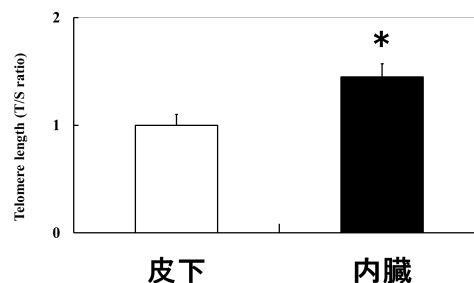


図1. ウシ脂肪組織テロメア長

次に脂肪組織のテロメア長と脂肪細胞サイズとの関連を検討した結果、皮下及び内臓脂肪組織のテロメア長と、脂肪細胞のサイズには相関が認められなかった(図2)。本試

験の結果と、ヒト脂肪組織のテロメア長と脂肪細胞のサイズには相関が認められなかったという結果から、脂肪組織のテロメア長は、脂肪細胞のサイズには影響されないと考えられた。

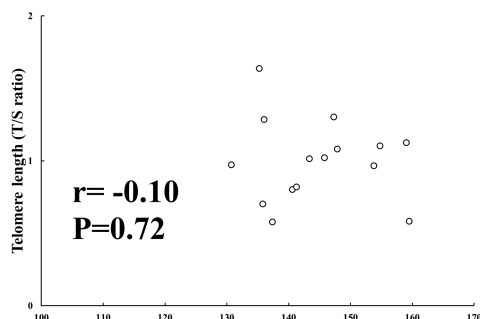


図2. テロメア長と皮下脂肪細胞との相関

(2) ヒトや実験動物を用いた研究において、肥満状態では脂肪組織内へのマクロファージ浸潤が増加し、浸潤したマクロファージによって脂肪組織リモデリングが促進されることが明らかにされた。しかし肥育牛脂肪組織におけるマクロファージ浸潤に関しては未だ不明である。そこで、ウシ脂肪組織へのマクロファージ浸潤を検討した

各脂肪組織におけるマクロファージマーカーCD68 発現を検討した結果、内臓脂肪組織では、皮下脂肪組織より有意に高い遺伝子発現が認められた。さらに免疫組織染色像では、内臓脂肪組織ではマクロファージ浸潤が認められたのに対し(図3) 皮下脂肪組織ではマクロファージが認められなかった。これらの結果から、皮下脂肪組織と比較し、肥育牛の内臓脂肪組織ではマクロファージの浸潤が亢進していると考えられた。さらに肥育牛内臓脂肪組織におけるマクロファージ浸潤を、粗飼料多給と濃厚飼料多給と比較した。その結果、濃厚飼料多給の内臓脂肪組織においてマクロファージ浸潤が多い傾向であることを見出した。

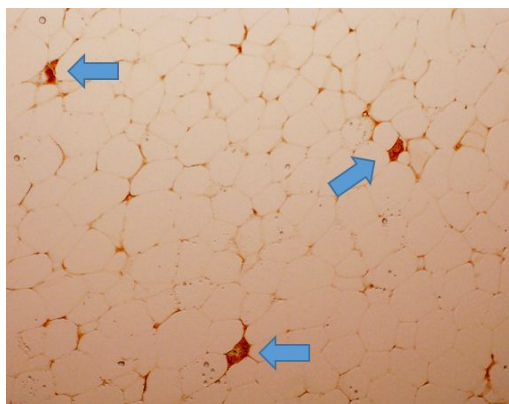


図3. 内臓脂肪組織のマクロファージ像

(3) 黒毛和種は脂肪蓄積能力が高いことが特徴である。一方、ホルスタイン種は黒毛和種と比較し体脂肪の蓄積能力が低い。これらウシ品種の違いによる体脂肪蓄積能力の差は、脂肪組織リモデリングによる影響を受けている可能性が推察されるが、詳細は未だ不明である。そこで、黒毛和種とホルスタイン種の脂肪組織における脂肪組織リモデリング制御因子発現の品種差を検討した。

HMOX1 ならびに SOD 遺伝子発現をリアルタイム PCR 法にて測定した結果、皮下脂肪組織ならびに内臓脂肪組織における発現量に、黒毛和種とホルスタイン種の品種差は認められなかった。一方、アディポネクチン遺伝子は、ホルスタイン種の内臓脂肪組織において、黒毛和種より高い発現の傾向が認められた。これに対し皮下脂肪組織では、アディポネクチン遺伝子発現量に品種差は認められなかった。ヒトや実験動物を用いた研究において、脂肪組織からのアディポネクチン発現は肥満の進行に伴い減少することが報告されている。さらにアディポネクチン分泌は、脂肪細胞機能が正常である時に多いのに対し、過度の肥満の進行に伴う脂肪細胞の代謝機能の低下によって分泌が低下することが明らかとなっている。アディポネクチンは、抗炎症作用を有しており、アディポネクチン分泌低下は動脈硬化の要因となることがヒトや実験動物において見出されている。従って、黒毛和種肥育牛の内臓脂肪組織では、ホルスタイン種と比較し炎症状態が亢進していると考えられた。また、これら脂肪組織炎症状態の品種差には脂肪蓄積部位が影響しており、特に内臓脂肪において顕著な影響が認められると推察された。

(4) 以上の結果から、テロメア長や脂肪組織の炎症状態は、肥育牛における脂肪組織リモデリングを介したアディポジェネシス制御に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。今後、肥育牛の脂肪組織成長機構を明らかにする上で、脂肪細胞自身の増殖・分化能と、脂肪細胞周囲のリモデリング状態とのクロストークを、詳細に解明していく必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

Tomoya Yamada, Mikito Higuchi, Naoto Nakanishi. Effect of the anatomical site on telomere length and pref-1 gene expression in bovine adipose tissues. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 463:923-927.2015.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015>.
(査読有)

山田知哉、樋口幹人、中西直人. 脂肪蓄積部位の違いが肥育牛のアディポジェネシスに及ぼす影響. 栄養生理研究会報、59:79-88. 2015.
(査読有)

[学会発表](計1件)

山田知哉、神谷充、樋口幹人、中西直人. 黒毛和種肥育牛における脂肪蓄積部位の違いがマクロファージ浸潤に及ぼす影響. 日本畜産学会第122回大会. 2017年3月28日. 神戸大学(兵庫県・神戸市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 知哉 (Yamada Tomoya)
国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・畜産研究部門・上級研究員
研究者番号：80343987