

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01764

研究課題名(和文) 身体運動は肥満により肥大化した白色脂肪細胞のベージュ脂肪細胞化を促すか

研究課題名(英文) Effect of exercise training on beiging of hypertrophied white adipocytes in subcutaneous

研究代表者

小笠原 準悦 (Ogasawara, Junetsu)

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：20415110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、60%の高脂肪食を摂取させたラットを作成し、運動トレーニングによる皮下脂肪組織のベージュ脂肪細胞化について検討した。運動トレーニング群では非運動群と比較して、体重、血中インスリン、血中グルコース濃度のすべてが有意に低下し、高脂肪食摂取によって肥大化した皮下白色脂肪組織内に褐色脂肪細胞に特有の多胞性の脂肪細胞を多く作り出した。この状況下では、ベージュ脂肪細胞化の中心的な因子であるPPAR- γ やPRDM-16などの分子群が有意に変化した。継続的な身体運動は、肥満化した白色脂肪細胞においてもベージュ脂肪細胞化を促すツールとなることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ベージュ脂肪細胞は、白色脂肪細胞が形質転換することによって形成され、一部の糖尿病治療薬の投与や運動トレーニングによって皮下白色脂肪組織に形成される。ベージュ脂肪細胞は褐色脂肪細胞と同様に熱産生を介してエネルギーを消費するため、エネルギー消費を行わない白色脂肪細胞のベージュ脂肪細胞化は抗肥満療法へと応用できる可能性がある。本研究の結果は、肥満により肥大化した皮下白色脂肪組織においても運動トレーニングはベージュ脂肪細胞を作り出すことができることを明らかにしており、運動療法としての運動トレーニングが従来通り有効であることや、肥満者にも適応できる可能性について学術的に証明した点に社会的な意義がある。

研究成果の概要(英文)：Beige adipocytes are able to expend the energy through heat production as well as brown adipocytes. Therefore, transforming from white adipocyte to beige adipocytes are useful for establishing a new anti-obesity therapy. In this study, Wistar rats were divided into two groups; sedentary control (only high-fat diet intake) group and high-fat diet intake with exercise training group. Exercise training were significantly decreased in body weight, serum insulin and blood glucose compared with control group. Under these conditions, expression of beige adipocytes, which have multilocular form as well as brown adipocytes, were observed in subcutaneous adipose tissue. Levels of central molecules, which are related with formation of beige adipocytes, i.e. PPAR- γ and PRDM-16, were significantly changed compared with control group. These results suggest that exercise training is beneficial for beiging of subcutaneous white adipocytes which are hypertrophied by high-fat diet intake.

研究分野：細胞生物学

キーワード：ベージュ脂肪細胞 肥大化白色脂肪細胞 運動トレーニング 高脂肪食摂取

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)近年の研究の成果から、一部の白色脂肪細胞は PRDM16 をはじめとする様々な転写調節因子の作用を介して褐色脂肪細胞様のベージュ脂肪細胞へと変化できることがほぼ断定された。ベージュ脂肪細胞と褐色脂肪細胞の共通点は熱産生を介したエネルギー消費能を有する点であり、本機能を介した抗肥満療法の確立に期待が寄せられている。

(2)しかしながら、肥満により肥大してしまった白色脂肪細胞もまた、肥大していない正常な白色脂肪細胞と同様にベージュ脂肪細胞へと変化できるのかについてはよくわかっていない。我々はすでに、持続的な走運動トレーニングを正常体重のラットに負荷することによって、鼠径部(皮下)白色脂肪細胞の一部がベージュ脂肪細胞へと変化することを見出している。身体運動は、恒常性を逸脱しない生理的な範囲において細胞の生理・生化学的な変化を促すことができる特徴を持つため、肥満により肥大した白色脂肪細胞のベージュ脂肪細胞化に及ぼす身体運動の効果を検討することは、肥満症の患者の新たな運動療法の確立へ直接的な知見を提供することが期待できる。

2. 研究の目的

(1)本研究は、肥満により肥大化した白色脂肪細胞のベージュ脂肪細胞化に及ぼす継続的な走運動(以下走トレーニングと略す)の効果についてエヴィデンスの集約に主眼する。そこで、高脂肪食摂取ラットに対してトレーニングを実施し、ベージュ脂肪細胞の出現パターンやその調節分子の変化などについて生理的なエヴィデンスを得ることを目的とする。

(2)上記に加えて、高脂肪食摂取による褐色脂肪組織の形態や分化能へ及ぼすトレーニングの影響についても検討し、ベージュ脂肪細胞の形成と褐色脂肪細胞の分化能について比較検討することも目的としている。

3. 研究の方法

(1)飼育環境への適応を考慮して、4週令の Wistar 雄性ラットを1週間飼育した後、無作為に60%の群(コントロール群)と60%の高脂肪食摂取+トレーニング群(トレーニング群)の2群に分け、5週令になった時点から実験を開始した。トレーニングは週5日間のトレッドミル走(傾斜5度、90分間)を9週間負荷した。コントロール群は運動負荷を与えずに同じ期間飼育した。

(2)トレーニング終了後に両群のラットより皮下白色脂肪組織、副睾丸周囲脂肪組織、肩甲部褐色脂肪組織を摘出し、サンプル調整を経て各アッセイを行った。

4. 研究成果

(1)個体の形態変化: トレーニングによって体重、皮下、副睾丸周囲、肩甲部褐色脂肪の各組織量は有意に減少した。ヘマトキシリン・エオシン染色によって肥大した細胞径も減少することが観察された。

(2)インスリン感受性の改善: トレーニング群では糖負荷試験によるインスリン感受性の有意な改善が観察された。

(3)JNK と IRS-1 のリン酸化の改善: 細胞内の JNK はリン酸化されると活性化し関連する分子のリン酸化反応を調節するが、JNK の活性化に引き続く IRS-1 のセリン 307 番目のリン酸化はインスリン抵抗性を引き起こす。副睾丸白色脂肪細胞と皮下白色脂肪細胞の両者において、トレーニングは JNK のリン酸化と IRS-1 の Ser307 のリン酸化を抑制した。

(4)皮下白色脂肪細胞のベージュ脂肪細胞化関連分子の発現変化: トレーニングは PRDM16 や PPAR γ 自身のタンパク質発現を有意に増加させなかったが、PRDM16 と PPAR γ の結合を有意に増加させた。この状況下では、UCP-1 タンパク質の発現も有意に増加したことから、トレーニングは肥大した皮下白色脂肪細胞にもベージュ脂肪細胞を作り出せることが示唆された。

(5)皮下白色脂肪細胞のミトコンドリア数: トレーニングにより皮下白色脂肪細胞のミトコンドリア数は有意に増加した。

(6)肩甲部褐色脂肪に連結している骨格筋における褐色脂肪細胞への分化促進因子の発現変化: トレーニングにより肩甲部褐色脂肪組織量はコントロール群と比較して有意に減少する(上記

結果 1)。褐色脂肪組織は *myf5* 陽性の骨格筋前駆細胞から分化することが明らかとなっていることから、肩甲部の褐色脂肪細胞に連結している骨格筋(肩甲部骨格筋)をサンプルとして検討した。手始めに、連結部の骨格筋に *myf5* タンパク質が発現していることを観察した。トレーニングは肩甲部骨格筋の EHMT1、PRDM3、C/EBP- β のタンパク質発現は変化させないものの、PRDM16 と PPAR γ のタンパク質発現はコントロール群と比較して有意に減少した。EHMT1 と PRDM3 と PRDM16 の複合体に C/EBP- β や PPAR γ 、ZFP516 が結合すると褐色脂肪細胞化が促されるが、トレーニングは肩甲部骨格筋の EHMT1 と PRDM16 との結合と PRDM16 と PPAR γ との結合を有意に抑制することが明らかとなった。この状況下では、骨格筋への分化を促す MyoD と Myogenine タンパク質の発現は有意に増加した。

5. 考察

トレーニングは、組織重量の低下、細胞径の減少、インスリン感受性の改善などを通じて、肥満により肥大化した白色脂肪細胞へも善玉効果を引き出すことが再確認された。特に重要な点は、皮下白色脂肪細胞のベージュ脂肪細胞化も引き起こすことができることを確認したことである。つまり、肥満者の運動療法考えるうえでトレーニングはベージュ脂肪細胞化に有効であることが実験的に示めされた。もちろん、他の様式の運動がベージュ脂肪細胞化に有効化についてさらなる研究が必要であるが、従来法も効果がないわけではないことが明らかとなった。一方で、肩甲部の褐色脂肪細胞化はむしろトレーニングによって低下することが明らかとなった。皮下白色脂肪細胞のベージュ脂肪細胞化と褐色脂肪細胞化が同時に惹起されることがエネルギー消費に極めて有効であるが、後者の動員はむしろ低下する。トレーニングによって、一部の皮下白色脂肪細胞の PRDM16 タンパク質と PPAR γ タンパク質との結合を増加させるにもかかわらず、なぜ肩甲部骨格筋においては同様のタンパク質の結合を低下させるのかについては具体的な結果を得ていないため言及できないが、DNA のメチル化修飾などを含むエピジェネティックな変化も多分に関与していることが考えられる。本報告書では結論を明示できないために割愛するが、DNA アレイ解析の結果から、肥大した皮下白色脂肪細胞では実に様々な分子の発現が変化することを確認している。こうした本研究費を用いて得られたデータをもとに、トレーニングによるベージュ脂肪細胞化にかかわる鍵因子の同定などについて、さらに研究を進展させたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Shirato K, Takanari J, Koda T, Sakurai T, Ogasawara J, Ohno H, Kizaki T.	4. 巻 23
2. 論文標題 A standardized extract of Asparagus officinalis stem prevents reduction in heat shock protein 70 expression in ultraviolet-B-irradiated normal human dermal fibroblasts: an in vitro study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Environmental health and preventive medicine	6. 最初と最後の頁 40
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12199-018-0730-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Shirato K, Koda T, Takanari J, Ogasawara J, Sakurai T, Ohno H, Kizaki T.	4. 巻 2018
2. 論文標題 ETAS Attenuates Ultraviolet-B-Induced Interleukin-6 Expression by Suppressing Akt Phosphorylation in Normal Human Dermal Fibroblasts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Evidence-based complementary and alternative medicine	6. 最初と最後の頁 1547120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2018/1547120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Shirato K, Koda T, Takanari J, Sakurai T, Ogasawara J, Imaizumi K, Ohno H, Kizaki T.	4. 巻 2018
2. 論文標題 Anti-Inflammatory Effect of ETAS by Inhibiting Nuclear Factor- B p65 Nuclear Import in Ultraviolet-B-Irradiated Normal Human Dermal Fibroblasts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Evidence-based complementary and alternative medicine	6. 最初と最後の頁 5072986
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2018/5072986	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Ogasawara J, Alimu A, Shirato K, Yoshioka E, Saijo Y, Yoshida T.	4. 巻 1
2. 論文標題 Is physical exercise capable of beginning the powerful tool for regulation of brown adipocytes activity?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomed. J. Sci. Tech. Res.	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.26717/BJSTR.2017.01.000220	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Shirato K, Sato S, Imaizumi K, Sakurai T, Ogasawara J, Oh-ishi S, Ohno H and Kizaki T	4. 巻 4
2. 論文標題 Regular exercise improves inflammatory responses by resident or recruited macrophages against bacterial pathogens	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Macrophage	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://dx.doi.org/10.14800/macrophage.1533	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakurai T, Ogasawara J, Shirato K, Izawa T, Oh-ishi S, Ishibashi Y, Radak Z, Ohno H, and Kizaki T	4. 巻 2017
2. 論文標題 Exercise training attenuates the dysregulated expression of adipokines and oxidative stress in white adipose tissue	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oxid. Med. Cell Longev.	6. 最初と最後の頁 9410954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/9410954	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shirato K, Imaizumi K, Sakurai T, Ogasawara J, Ohno H and Kizaki T	4. 巻 2017
2. 論文標題 Regular Voluntary Exercise Potentiates Interleukin-1 β and Interleukin-18 Secretion by Increasing Caspase-1 Expression in Murine Macrophages	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mediators Inflamm.	6. 最初と最後の頁 9290416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/9290416	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 小笠原準悦	4. 巻 33
2. 論文標題 身体運動とポリフェノールにより生じる脂肪細胞の振る舞い方の違い	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 New Diet Ther.	6. 最初と最後の頁 51-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Ogasawara J, Shirato K, Alimu A, Yoshida T.
2. 発表標題 Habitual physical exercise attenuates classical brown adipose tissue mass in interscapular region
3. 学会等名 The 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Alimu A, Ogasawara J, Yoshida T.
2. 発表標題 Addition of hexachlorocyclohexane provokes insulin resistance in 3T3-L1 mature adipocytes
3. 学会等名 The 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shirato K, Ogasawara J, Sakurai T, Imaizumi K, Ohno H and Kizaki T.
2. 発表標題 The role for O-linked N-acetylglucosamine cycling in macrophage Toll-like receptor signaling
3. 学会等名 The 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Alimu A, Takanari J, Shirato K, Ogasawara J
2. 発表標題 Treatment of Oligonol attenuates levels of Acetyl-CoA Carboxylase, a rate limiting enzyme of lipogenesis, in 3T3-L1 pre-adipocytes
3. 学会等名 The 26th International Congress on Nutrition and Integrative Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shirato K, Takanari J, Koda T, Sakurai T, Ogasawara J, Ohno H, Kizaki T
2. 発表標題 ETAS prevents ultraviolet-B irradiation-induced reduction in heat shock protein 70 expression in normal human dermal fibroblasts
3. 学会等名 The 26th International Congress on Nutrition and Integrative Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小笠原準悦, 白土 健, アリムアミラ, 吉田貴彦.
2. 発表標題 低分子化ポリフェノールであるOligonolの添加は3T3-L1脂肪細胞の中性脂肪の蓄積を抑制する
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 アリムアミラ, 小笠原準悦, 白土 健, 吉岡英治, 西條泰明, 吉田貴彦.
2. 発表標題 ヘキサクロロシクロヘキサンは成熟型3T3-L1脂肪細胞のGLUT4の膜移行を抑制する
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白土 健, 小宇田智子, 高成 準, 小笠原準悦, 櫻井拓也, 大野秀樹, 木崎節子.
2. 発表標題 ETASは紫外線による皮膚線維芽細胞のAktリン酸化を抑制してIL-6発現誘導を軽減する
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白土 健, 高成 準, 小宇田智子, 櫻井拓也, 小笠原準悦, 大野秀樹, 木崎節子.
2. 発表標題 紫外線による皮膚線維芽細胞のHSP70発現低下に対するETASの予防効果
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 アリムアミラ, 小笠原準悦, 吉田貴彦.
2. 発表標題 ヘキサクロロシクロヘキサン引き起こす成熟脂肪細胞のインスリン抵抗性
3. 学会等名 平成30年度日本産業衛生学会北海道地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小笠原準悦, アリムアミラ, 白土 健, 吉岡英治, 西條泰明, 吉田貴彦.
2. 発表標題 成熟型3T3-L1脂肪細胞のヘキサクロロシクロヘキサンへの暴露はインスリン抵抗性を誘導する
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白土 健, 櫻井拓也, 小笠原準悦, 今泉和彦, 大野秀樹, 木崎節子.
2. 発表標題 クロファージToll様受容体シグナル伝達における内因性O-結合型N-アセチルグルコサミンの役割
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shirato K, Sakurai T, Ogasawara J, Imaizumi K, Ohno H and Kizaki T
2. 発表標題 O-linked N-acetylglucosamine but not high glucose suppresses lipopolysaccharide-stimulated macrophage inflammatory responses
3. 学会等名 RIKEN International Symposium “ Systems Glycobiology and Beyond-Toward a bridge between fundamental research and applied science- (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shirato K, Takanari J, Misu M, Koda T, Sakurai T, Ogasawara J, Ishibashi Y, Imaizumi K, Ohno H, Kizaki T
2. 発表標題 ETAS has suppressive effect on ultraviolet-B radiation-induced NF- κ B nuclear translocation in normal human dermal fibroblasts
3. 学会等名 The 25th International Congress on Nutrition and Integrative Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小笠原準悦, アリムアミラ, 白土 健, 吉岡英治, 西條泰明, 吉田貴彦
2. 発表標題 肩甲部褐色脂肪量は持久性走運動トレーニングにより減少する
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 アリムアミラ, 小笠原準悦, 吉岡英治, 西條泰明, 吉田貴彦
2. 発表標題 ヘキサクロロシクロヘキサンは成熟型3T3-L1細胞のインスリン抵抗性を引き起こす
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白土 健, 櫻井拓也, 小笠原準悦, 今泉和彦, 大野秀樹, 木崎節子
2. 発表標題 インスリンによるマクロファージの脂質生成促進作用と習慣的運動の効果
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白土 健, 櫻井拓也, 小笠原準悦, 今泉和彦, 大野秀樹, 木崎節子
2. 発表標題 インスリンによるマクロファージ泡沫化亢進のメカニズム
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小笠原準悦, 加藤久詞, 白土 健, 井澤鉄也, 吉岡英治, 西條泰明, 木崎節子, 吉田貴彦
2. 発表標題 強制的な持久的走運動トレーニングにより肩甲部褐色脂肪組織量は減少する
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 白土 健, 櫻井拓也, 小笠原準悦, 今泉和彦, 大野秀樹, 木崎節子
2. 発表標題 マクロファージのインスリン感受性に及ぼす自発性運動の効果とその生理的意義
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中耕史, 炭谷由計, 藤澤祐基, 須崎由香, 児玉優太, 廣瀬道宣, 横山敏彦, 小笠原準悦, 近藤琢磨, 保坂利男, 岡島康友, 石田 均
2. 発表標題 2型糖尿病症例における変事性不全の有無と運動強度との関係
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 廣瀬道宣, 炭谷由計, 田中耕史, 水石 祐, 児玉優太, 須崎由香, 横山敏彦, 石飛実紀, 小笠原準悦, 近藤琢磨, 保坂利男, 岡島康友, 石田 均
2. 発表標題 糖尿病症例における運動指導介入とその実施後のアウトカム-運動指導歴の有無による比較-
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 須崎由香, 炭谷由計, 田中耕史, 廣瀬道宣, 児玉優太, 横山敏彦, 石本麻衣, 石飛実紀, 小笠原準悦, 近藤琢磨, 保坂利男, 岡島康友, 石田 均
2. 発表標題 血糖コントロールに影響を及ぼす運動の強度と継続時間の重要性に関する検討
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 児玉優太, 炭谷由計, 田中耕史, 水石 祐, 廣瀬道宣, 須崎由香, 横山敏彦, 石飛実紀, 小笠原準悦, 近藤琢磨, 保坂利男, 岡島康友, 石田 均
2. 発表標題 2型糖尿病症例の心理的負担度と運動実施状況について,
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----