

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10824

研究課題名（和文）ブラウンアディポカインをターゲットとした新規運動効果の探索

研究課題名（英文）Exploring novel exercise effects targeting brown adipokines

研究代表者

櫻井 拓也（Sakurai, Takuya）

杏林大学・医学部・講師

研究者番号：20353477

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、褐色脂肪組織（BAT）から分泌されるブラウンアディポカインに焦点をあて、運動トレーニング（TR）や肥満による影響を検討した。HB2褐色脂肪細胞から分泌されるガレクチン3（Lgals3）やLgals3結合タンパク質（Lgals3bp）の遺伝子発現が、肥満マウスのBATで上昇し、TRはそれらの発現増加を有意に減弱させた。一方、HB2細胞にLgals3を過剰発現させると脂肪合成が高まり、Lgals3bpを過剰発現させるとミトコンドリア量が減少した。TRは肥満によるブラウンアディポカインの発現異常を減弱し、Lgals3とLgals3bpは褐色脂肪細胞の分化に関わることが推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BATは成人での存在が確認されて以来、肥満・2型糖尿病発症に関与することなどが報告され、現在、非常に注目されている。しかしながら、BATから分泌されるブラウンアディポカインについては運動の影響も含め不明な点が多い。本検討によって、肥満によって発現異常がみられるブラウンアディポカインが同定され、運動がそれらの発現異常を減弱することが明らかになった。さらに、BATにおけるLgals3とLgals3bpの機能が解明された。これらの結果は、肥満・生活習慣病の予防・改善に対する新たな運動効果を示唆する重要なものであると思われる。

研究成果の概要（英文）：The influences of obesity and exercise training (TR) on the fluid factors secreted from BAT (brown adipokines) are not well understood. In this study, therefore, we focused on brown adipokines and investigated the effects of obesity and TR. The abnormal expressions of gene fluid factors such as Lgals3 (galectin-3) and Lgals3 binding protein (Lgals3bp), which are secreted from HB2 brown adipocytes, were observed in the interscapular BAT of obese mice fed a high-fat diet for 4 months. TR attenuated the abnormalities in the expressions of these genes. Moreover, lipogenesis was increased more in the overexpression of Lgals3 in HB2 cells compared with that in control cells, and the overexpression of Lgals3bp decreased the mitochondrial mass. These results indicate that TR attenuates the obesity-induced dysregulated expression of brown adipokines, and suggests that Lgals3 and Lgals3bp are involved in brown adipocyte differentiation.

研究分野：運動分子生物学

キーワード：褐色脂肪組織 ブラウンアディポカイン 肥満 運動トレーニング

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省の平成 28 年の調査によると、成人の糖尿病 (2 型糖尿病) 有病者の推計が、調査を開始した 1997 年以降最多となる 1,000 万人にのぼったことわかり、大きな話題となった (1)。この 2 型糖尿病だけでなく他の生活習慣病の発症にも密接に関わっている肥満該当者も男性では 31.3%、女性では 20.6%にのぼると推計され (1)、大きな社会問題となっていることから、効果的な肥満・生活習慣病の予防・改善策の確立が期待されている。運動は、肥満・生活習慣病の予防・改善に有効であることが広く認められ、その重要性は今後ますます大きくなると推測される。しかし、肥満・生活習慣病の予防・改善に対する運動効果のメカニズムは十分に解明されていない。

肥満・生活習慣病の原因臓器の一つである脂肪組織には、過剰なエネルギーを中性脂肪として蓄え、運動時など必要な際にエネルギー供給に寄与する白色脂肪組織 (white adipose tissue: WAT) と、エネルギーを熱に変換して熱産生を行い、体温維持に貢献する BAT の 2 種類が存在する。このうち、WAT は単なるエネルギー貯蔵庫ではなく、腫瘍壊死因子 α やアディポネクチンなどのアディポカインと総称される多種多様な液性因子を分泌する内分泌器官であると認識されており、肥満による炎症性アディポカインの発現異常が、2 型糖尿病の病態であるインスリン抵抗性の惹起に深く関与することが明らかにされている (2)。したがって、WAT のアディポカインに対する運動トレーニング (TR) の効果について、多くの研究が行われ、ポジティブな結果が得られている (3)。一方、BAT は成人での存在が確認されて以来、肥満・2 型糖尿病発症に関与することなどが報告され、現在、非常に注目されている (4-6)。しかしながら、BAT から分泌される液性因子 (ブラウンアディポカイン) については運動の影響も含め不明な点が多い。

2. 研究の目的

BAT が分泌するブラウンアディポカインについては、WAT に作用して糖・脂質代謝を改善する fibroblast growth factor 21 (FGF21) や肝臓での脂質生合成に関与するニューレグリン 4 (NRG4) などが同定されているが (7-9)、まだ報告が少なく、ブラウンアディポカインに対する運動効果についてはほとんど不明である。そこで本研究では、運動や肥満によって変化するブラウンアディポカインを同定し、同定されたブラウンアディポカインの機能解析を行うことで肥満・生活習慣病の予防・改善効果を含む新たな運動効果を見つけ出すことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ブラウンアディポカインの同定

HB2 マウス褐色前駆脂肪細胞は、斉藤昌之博士 (北海道大学, 獣医学研究院, 名誉教授) の好意により提供され (10)、10% のウシ胎児血清 (FCS) を添加したダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) (Sigma Chemical, St. Louis, MO) で維持した。褐色脂肪細胞への分化は、 $1 \mu\text{M}$ のデキサメタゾン (Sigma Chemical) と 0.5 mM の 3-イソブチル-1-メチルキサンチン (Wako, Osaka, Japan) で 48 時間処理することで誘導した (初期分化期)。処理した細胞を、 $10 \mu\text{g/ml}$ のインスリンと T3 を含む DMEM で 96 時間維持し、トリグリセリドを蓄積させた (成熟褐色脂肪細胞への誘導)。完全に分化した HB2 細胞を、インスリン・トランスフェリン・セレンを添加した FCS・フェノールレッドフリーの DMEM と 24 時間インキュベートした。インキュベートした培地を Amicon Ultra (Merck Millipore, Darmstadt, Germany) を用いて濃縮し、濃縮した培地中に含まれるタンパク質の同定を質量分析法で行った。

(2) 運動実験と BAT における遺伝子発現の網羅的解析

C57BL 雄性マウスを、TR も脂肪含量 60% の高脂肪食 (HFD) 摂取もさせない対照群 (C マウス)、4 カ月の HFD 摂取によって肥満させる群 (HFD マウス)、4 カ月の HFD 摂取と TR (回転かごによる自発運動走) の両方を施行する群 (HFD+TR マウス) の 3 群に分けた (各群 $n=4$)。その後、肩甲骨間から BAT を採取し、total RNA を抽出した。各 total RNA を用いて Agilent 2200 TapeStation (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) と Clariom S Array チップ (Thermo Fisher Scientific) による DNA アレイ解析を行い、遺伝子発現変化の網羅的解析を試みた。

(3) Lgals3 および Lgals3bp 過剰発現 HB2 細胞の樹立

3 末端に FLAG 配列を持つ完全長のマウスガレクチン 3 (Lgals3) および Lgals3 結合タンパク質 (Lgals3bp) の cDNA を pLVSIN-EF1 α ベクター (Takara Bio, Kusatsu, Japan) にサブクローニングした。これらのベクターと Lentiviral High Titer Packaging Mix (Takara Bio) ならびに Lenti-X 293T 細胞 (Takara Bio) を用いて、Lgals3、Lgals3bp、およびコントロールのレンチウイルスを複製した。各レンチウイルスを含む細胞培養液を Lenti-XTM Concentrator (Takara Bio) を用いて濃縮し、Lenti-XTM GoStixTM Plus (Takara Bio) を用いてレンチウイルスの力価を測定した。 1×10^6 の IFU/ml のレンチウイルスを HB2 細胞に感染させた。感染した細胞は、 1 mg/ml のネオマイシン (Wako) を含む培地で選択し、Lgals3 もしくは Lgals3bp ならびに両遺伝子を過剰発現させた HB2 細胞を樹立した。樹立した HB2 細胞における Flag-Lgals3 および Flag-Lgals3bp のタンパク質発現を、抗 Flag 抗体 (Wako) を用いた Western blot 法で確認し、褐色脂肪細胞特異的な遺伝子の発現をリアルタイム PCR で検討した。

(4) 細胞染色

HB2 細胞の細胞内の油滴の蓄積とミトコンドリアを、それぞれ Nile red (Wako) と MitoTracker (Thermo Fisher Scientific) を用いた染色で分析した。HB2 細胞を PBS で 2 回洗浄した後、ナイルレッド (500 nM) で室温 15 分間、またはミトトラッカー (200 nM) で 37°C、60 分間、染色し、PBS で 2 回洗浄した。ナイルレッドまたはミトトラッカーで染色した後、これらの細胞の核を Hoechst 33342 (Thermo Fisher Scientific) で染色した。染色した細胞を蛍光顕微鏡で観察した後、Nile red または MitoTracker で染色したグループごとに 3 つの視野を選び、BZ-X Analyzer (Keyence corporation, Osaka, Japan) を用いて発光面積を測定し、核の数あたりの発光面積を算出した。

4. 研究成果

(1) ブラウンアディポカインの同定

最近、いくつかの研究グループが褐色脂肪細胞から分泌される液性因子について網羅的な解析を行っている (7-9)。我々も、褐色脂肪細胞に分化させたマウス HB2 細胞から分泌される液性因子について、質量分析装置を用いて解析を試みた。その結果、HB2 細胞から分泌されるタンパク質の中には Complement C3、外因性脂肪酸結合タンパク質 4 (Fabp4) や Pigment epithelium-derived factor (Serpinf1) などが多く含まれていることがわかった。さらに、Transferrin、ガレクチンファミリータンパク質や chemokine (C-C motif) ligand 9 (Ccl9) などの液性因子も HB2 細胞から分泌されることが確認された (表 1)。また、細胞外マトリックスタンパク質に分類されるものに関しては、コラーゲン 6a2 や Fibronectin などのタンパク質が含まれていた。

(2) マウス肩甲骨間 BAT の遺伝子発現に対する肥満ならびに運動の影響

表 1 に示した HB2 細胞から分泌されると考えられるタンパク質について、HFD 摂取により肥満したマウスの BAT では、Lgals3、Lgals3bp や Ccl2 および 9 の遺伝子発現が対照群と比べて大きく上昇した (表 2)。TR は肥満による BAT の Lgals3 と Lgals3bp 遺伝子の発現増加を有意に減弱させ、Ccl9 遺伝子の発現上昇に対しても抑制傾向を示した。また、HB2 細胞からの分泌は確認されなかったが、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 12 遺伝子の発現が肥満マウスの BAT で増加し、この増加は TR によって有意に抑制された。一方、肥満は BAT における Complement factor C3、Transferrin ならびに Resistin 遺伝子の発現を有意に低下させた。TR はこの発現低下に影響を与えなかった (表 2)。さらに、Adipsin と ApoE に関しては、肥満によって BAT での遺伝子発現が有意に抑制し、TR はこの抑制効果をさらに増強した。加えて、Efemp1 遺伝子は肥満と TR を組み合わせた群の BAT でのみ発現低下が観察された (表 2)。

肥満マウスの BAT では、対照群と比較して、マクロファージマーカーである F4/80、CD53、68 の遺伝子発現が有意に亢進したが、対照群と HFD + TR 群では、それらの発現レベルに有意な差はなかった (表 3)。また、HFD マウスおよび HFD + TR マウスの BAT におけるマクロファージ発現遺伝子 1 (Mpeg1) および CD11b の遺伝子発現は、対照マウスと比較して有意に増加したものの、HFD + TR マウスの BAT におけるそれら遺伝子の発現レベルは、HFD マウスよりも有意に低かった (表 3)。

BAT における UCP1 遺伝子の発現は 3 群間で差がみられなかったが、HFD マウスの BAT における褐色脂肪細胞の分化に非常に重要な転写コアクチベーター・ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター- γ 共役因子 (PGC) 1- α 遺伝子の発現は、C マウスに比べて有意に低下していた。この肥満による PGC1- α 遺伝子の発現低下は、HFD + TR マウスでは観察されなかった。さらに、甲状腺ホルモン変換酵素である II 型ヨードサイロニンデオジナーゼ (Dio2) や、リポタ

表 1. HB2 褐色脂肪細胞から分泌が確認された液性因子

Accession	Protein	PSMs
P01027	Complement C3	629
P04117	Fatty acid-binding protein, Adipocyte (Fabp4)	337
Q61646	Haptoglobin	194
Q92111	Serotransferrin	130
P11152	Lipoprotein lipase	107
P16045	Galectin-1	72
Q61207	Sulfated glycoprotein 1	62
Q99P87	Resistin	62
P08226	Apolipoprotein E	56
Q05816	Fatty acid-binding protein, epidermal	55
P10605	Cathepsin B	38
P03953	Complement factor D	37
P97298	Pigment epithelium-derived factor	35
Q8BPB5	EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1	25
Q07797	Galectin-3-binding protein	23
Q62356	Follistatin-related protein 1	22
P10148	C-C motif chemokine 2	11
P16110	Galectin-3	9
P51670	C-C motif chemokine 9	6
Q02788	Collagen alpha-2(VI) chain	144
Q04857	Collagen alpha-1(VI) chain	134
P11276	Fibronectin	120
Q01149	Collagen alpha-2(I) chain	103
P02469	Laminin subunit beta-1	85
P02468	Laminin subunit gamma-1	71
P97927	Laminin subunit alpha-4	64

表 2. コントロールマウス、HFDマウスおよびHFD+TRマウスの肩甲骨間BATにおける液性因子遺伝子の発現レベル

Gene symbol	Gene expression level by DNA array (log2)		
	Control mice	HFD mice	HFD + TR mice
Fluid factors found to be secreted by HB brown adipocytes			
C3	14.53 ± 0.09	13.12 ± 0.18	13.07 ± 0.26
Fabp4	19.86 ± 0.08	19.86 ± 0.07	19.86 ± 0.08
Lgals3	4.31 ± 0.27	11.54 ± 1.44*	7.72 ± 1.04*
Lgals3bp	9.05 ± 0.21	12.00 ± 0.68*	10.35 ± 0.24*
Ccl2	18.24 ± 0.58	13.97 ± 0.65*	11.78 ± 0.40* ^b
Ccl9	5.82 ± 0.50	8.13 ± 0.45*	6.45 ± 0.30*
Ccl9	8.09 ± 0.41	12.71 ± 1.43*	10.10 ± 0.85
Trf	12.67 ± 0.27	11.35 ± 0.50*	10.50 ± 0.64*
ApoE	18.42 ± 0.18	17.78 ± 0.25*	16.62 ± 0.60* ^b
Efemp1	10.29 ± 0.37	10.29 ± 0.26	9.19 ± 0.22*
Retn	16.40 ± 2.35	9.06 ± 0.27*	8.60 ± 0.42*
Hp	16.69 ± 0.21	17.63 ± 0.30	17.47 ± 0.33
Lgals1	15.15 ± 0.44	15.69 ± 0.62	15.69 ± 0.50
Fabp5	9.08 ± 0.38	11.01 ± 0.96	10.16 ± 0.72
Ctsb	18.45 ± 0.39	19.01 ± 0.25	18.82 ± 0.39
Psap	17.51 ± 0.25	17.95 ± 0.12	17.79 ± 0.39
Serpinf1	7.84 ± 0.81	8.24 ± 0.83	8.06 ± 0.76
Fstl1	8.02 ± 0.07	7.85 ± 0.25	7.64 ± 0.69
Col1a1	7.39 ± 0.70	8.69 ± 0.67	8.06 ± 0.76
Col1a2	7.49 ± 0.74	9.94 ± 0.95	8.58 ± 0.23
Col3a1	9.22 ± 0.28	12.50 ± 0.58*	11.04 ± 0.59
Col6a1	6.91 ± 0.13	8.01 ± 0.31*	6.92 ± 0.27*
Col6a2	8.09 ± 0.29	8.77 ± 0.31	8.43 ± 0.28
FN1	6.53 ± 0.30	8.70 ± 0.54*	7.48 ± 0.21
Lama4	11.82 ± 0.29	11.83 ± 0.26	11.60 ± 0.22
Lamb1	10.82 ± 0.29	9.21 ± 0.25*	9.44 ± 0.34*
Lamc1	7.76 ± 0.30	8.56 ± 0.31	8.49 ± 0.25

ンパク質リパーゼ (LPL) の遺伝子の発現量は、C マウスに比べて HFD および HFD + TR マウスで有意に低下していた (表 3)。超長鎖脂肪酸タンパク質 3 (Elovl3) 遺伝子の発現レベルは、HFD マウスでは C マウスよりも低かったが、C マウスと HFD + TR マウスの間に統計的な差はみられなかった。褐色脂肪細胞の分化に重要な役割を果たす転写因子 CCAAT/enhancer binding protein α (C/EBP α) 遺伝子の発現は、HFD 摂取や TR の影響を受けなかった (表 3)。

(3) Lgals3 および Lgals3bp を過剰発現させた褐色脂肪細胞の樹立

肥満マウスの WAT や BAT では Lgals3 の発現亢進が認められ、Lgals3 ノックアウト (KO) マウスの WAT ではインスリンシグナルが変化していることが報告されているが、褐色脂肪細胞に対する Lgals3 の影響は不明である (11, 12)。Lgals3bp は、Lgals3 と Lgals1 に結合するタンパク質として同定されたが、褐色脂肪細胞への影響は解明されていない (13)。表 2 に示すように、Lgals3 および Lgals3bp の発現は、HFD 摂取や TR によって大きく影響を受けると考えられる。そこで、Flag タグ付き Lgals3 ならびに Lgals3bp を過剰発現させた HB2 細胞の確立を試みた。リアルタイム PCR 解析の結果、Flag タグ付き Lgals3 (HB2-L3 細胞)、Lgals3bp (HB2-L3bp 細胞)、またはその両方 (HB2-L3-L3bp 細胞) を過剰発現させた細胞では、Lgals3 もしくは Lgals3bp の mRNA の発現が、コントロール細胞 (HB2-C 細胞) と比較して有意に増加していた (図 1A)。さらに、HB2-L3、-L3bp、および-L3-L3bp 細胞では、細胞質における Flag タンパク質の発現と Flag-Lgals3 や Flag-Lgals3bp の分泌が確認された (図 1B)。図 1B に示すように、HB2 細胞から褐色脂肪細胞への分化過程において、Flag-Lgals3 タンパク質は分化初期に最も多く分泌されたが、それに比べて成熟した褐色脂肪細胞からの分泌量は減少した。一方、Flag-Lgals3bp タンパク質の分泌は成熟した褐色脂肪細胞において最も顕著であった。

(4) 褐色脂肪細胞の分化に対する Lgals3 と Lgal3bp の影響

HB2-L3 細胞と HB2-L3-L3bp 細胞の成熟褐色脂肪細胞分化後の細胞内油滴形成は、HB-C 細胞と HB2-L3bp 細胞に比べて有意に増加した。一方、HB2-L3bp 細胞の細胞内のミトコンドリア量が、分化初期段階では HB-C 細胞と HB2-L3 細胞によりも、成熟褐色脂肪細胞分化後においては他のすべての細胞群よりも有意に減少した。

褐色脂肪細胞分化関連因子の遺伝子発現は、分化初期段階において PGC1- α の遺伝子発現が HB2-L3bp 細胞でコントロール細胞よりも有意に亢進し、Elovl3 遺伝子の発現が Lgals3bp 導入細胞で有意に増加した。また、成熟褐色脂肪細胞分化後においては、Dio2 遺伝子の発現が Lgals3bp 導入の影響によって有意に減少した。他の遺伝子の発現については Lgals3 や Lgals3bp 過剰発現の影響はみられなかった。

今回の検討から、高脂肪食摂取によって肥満したマウスの BAT では、ブラウンアディポカインや分化関連因子を含む遺伝子の発現異常が観察され、部分的ではあるが TR はその発現異常を減弱することがわかった。ブラウンアディポカインであると推測される液性因子のうち、特に Ccl9, Lgals3 と Lgals3bp

Table 3. コントロールマウス、HFDマウスおよびHFD+TRマウスの前腎臓BATにおけるマクロファージマーカーならびに褐色脂肪細胞分化関連遺伝子の発現レベル

Gene symbol	Gene expression level by DNA array (log2)		
	Control mice	HFD mice	HFD + TR mice
Macrophage markers			
Adgre1 (F4/80)	6.66 \pm 0.20	9.29 \pm 0.96 ^a	7.96 \pm 0.50
Mpeg1	5.81 \pm 0.14	11.72 \pm 0.54 ^a	9.38 \pm 0.78 ^{a,b}
Itgam (CD11b)	5.51 \pm 0.37	8.9 \pm 0.77 ^a	6.51 \pm 0.49 ^{a,b}
CD53	6.67 \pm 0.20	11.04 \pm 0.83 ^a	8.74 \pm 0.47
CD68	8.09 \pm 0.29	13.55 \pm 1.24 ^a	11.11 \pm 0.59
Brown adipocyte differentiation-related factors			
UCP1	19.85 \pm 0.09	19.76 \pm 0.06	19.74 \pm 0.06
PGC1- α	14.50 \pm 0.56	13.25 \pm 0.20 ^a	13.75 \pm 0.31
Dio2	12.98 \pm 0.37	10.37 \pm 0.08 ^a	10.02 \pm 0.60 ^a
Elovl3	14.10 \pm 0.29	13.27 \pm 0.46 ^a	14.17 \pm 0.52
LPL	18.07 \pm 0.28	17.05 \pm 0.09 ^a	16.95 \pm 0.12 ^a
Cebpa	13.94 \pm 0.22	13.35 \pm 0.09	13.62 \pm 0.14

The mean \pm SE value (n = 4) is given. ^ap < 0.05 vs. control mice. ^bp < 0.05 vs. HFD mice.

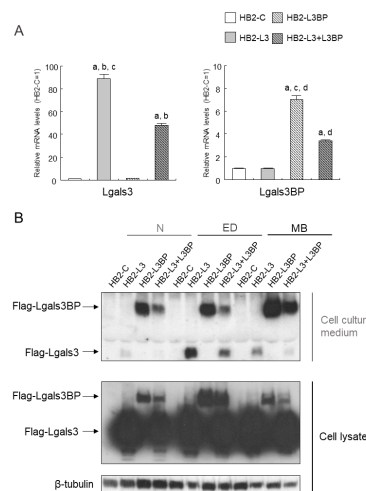


図 1. Lgals3 および Lgals3bp を過剰発現 HB2 細胞の樹立
A) HB2 トランスフェクタントにおける Lgals3 および Lgals3bp mRNA の発現レベル。成熟し 1 日 HB2 トランスフェクタントからトータル RNA を抽出した後、リアルタイム定量 PCR を行った。Lgals3 または Lgals3bp mRNA の発現レベルは、18S rRNA の発現を内部コントロールとして補正した。棒グラフに示した値は、HB2-C 細胞の発現を 1 としたときの相対値を表している。The means \pm SE values (n=3) are given: ^ap < 0.05 vs. HB-C cells; ^bp < 0.05 vs. HB-L3 cells; ^cp < 0.05 vs. HB2-L3-L3bp cells; and, ^dp < 0.05 vs. HB2-L3 cells. B) HB2 トランスフェクタントの細胞質および培養液中の Flag-Lgals3 と Flag-Lgals3bp タンパク質の発現レベル。異なる分化段階 (N: 未分化、ED: 褐色脂肪細胞分化の初期段階、MB: 成熟褐色脂肪細胞) の各 HB2 トランスフェクタントの細胞質タンパク質抽出液ならびに細胞培養液を採取した後、ウェスタンブロットを行い、抗 Flag 抗体を用いて Flag-tag タンパク質を検出した。 β -tubulin はローディングコントロールとして用いた。

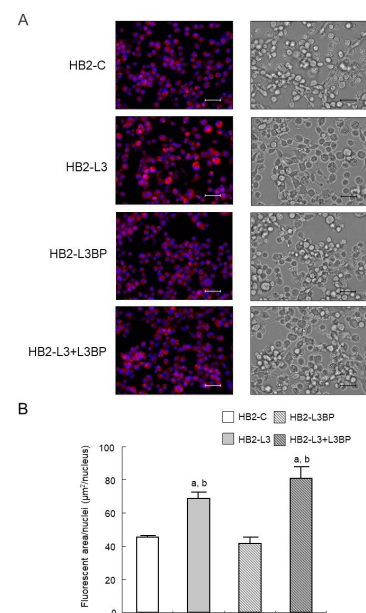
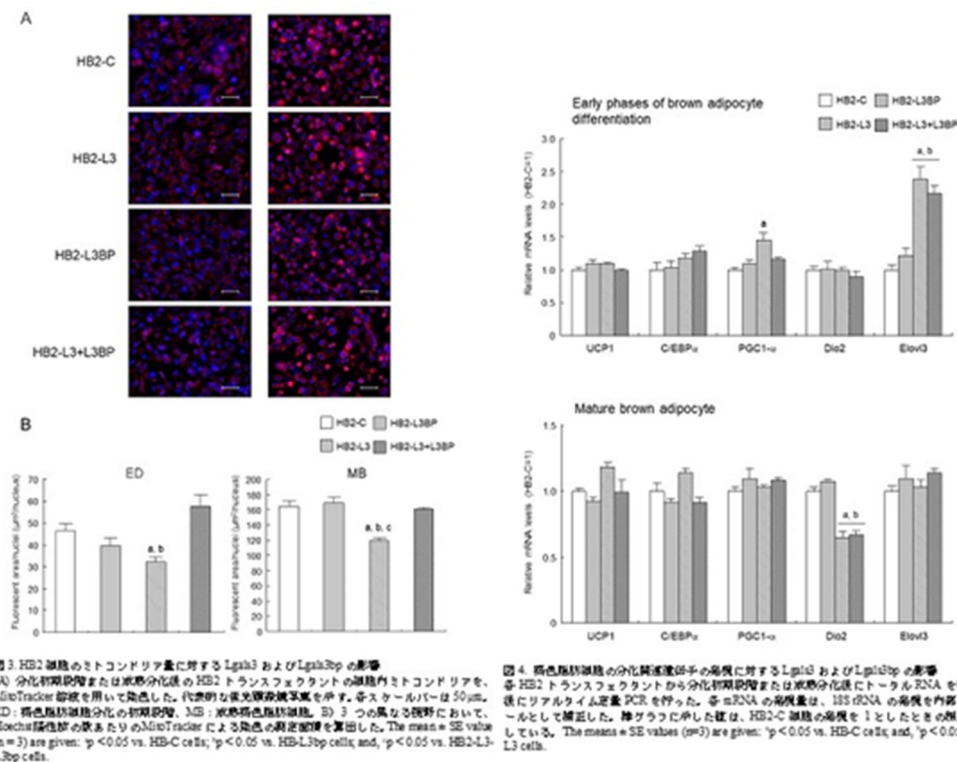


図 2. HB2 細胞の脂肪合成に対する Lgals3 および Lgals3bp の影響
A) 成熟分化後の HB2 トランスフェクタントの脂肪滴を、ナイルレッド溶液を用いて染色した代表的な蛍光顕微鏡写真 (左) と対応する明視野画像 (右) を示す。各スケールバーは 50 μ m を示す。B) 3 つの異なる視野において、Hoechst 陽性核の数あたりのナイルレッドによる染色面積の測定値を算出した。The mean \pm SE values (n = 3) are given: ^ap < 0.05 vs. HB-C cells; and, ^bp < 0.05 vs. HB-L3 cells.

は肥満によって遺伝子発現が増加したが、TR はそれを有意に低下させた。褐色脂肪細胞において、Lgals3 は脂肪合成の増大を、Lgals3bp はミトコンドリア量の低下を引き起こしたが、Lgals3 や Lgals3bp を過剰発現させた場合の分化関連因子の発現変化が、肥満・TR マウスの BAT と一致しなかったため、Lgals3 や Lgals3bp は遺伝子発現の調節ではなく、タンパク質修飾などの他の調節によって褐色脂肪細胞で機能を発揮することが予想された。これらの検討結果は、肥満・生活習慣病の予防・改善に対する新たな運動効果を示唆する重要なものであると思われる。今後は、in vivo での検討も含めて BAT に対する Lgals3 と Lgals3bp の影響をさらに検討する必要がある。



引用文献

- (1) 平成 28 年「国民健康・栄養調査」の結果の概要, 厚生労働省, 2017.
- (2) Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity, *Nat Rev Immunol*, 2006, 6, 772-783.
- (3) Sakurai T, Ogasawara J, Shirato K, et al. Exercise training attenuates the dysregulated expression of adipokines and oxidative stress in white adipose tissue, *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 9410954.
- (4) Bargut TCL, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Brown adipose tissue: updates in cellular and molecular biology, *Tissue Cell*, 2016, 48, 452-450.
- (5) van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommel JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*, 2009, 360, 1500-1508.
- (6) Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*, 2009, 360, 1509-1517.
- (7) Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, et al. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13, 26-35.
- (8) Wang GX, Zhao XY, Lin JD. The brown fat secretome: metabolic functions beyond thermogenesis. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26, 231-237.
- (9) Villarroya J, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, et al. New insights into the secretory functions of brown adipose tissue, *J Endocrinol*, 2019, 243, R19-R27.
- (10) Irie Y, Asano A, Cañas X, et al. Immortal brown adipocytes from p53-knockout mice: differentiation and expression of uncoupling proteins. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 255, 221-225.
- (11) Menini S, Iacobini C, Blasetti Fantauzzi C, et al. Role of galectin-3 in obesity and impaired glucose homeostasis. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016, 9618092.
- (12) Krautbauer S, Eisinger K, Hader Y, et al. Free fatty acids and IL-6 induce adipocyte galectin-3 which is increased in white and brown adipose tissues of obese mice, *Cytokine*, 2014, 69, 263-271.
- (13) Sato S, Hughes RC. Regulation of secretion and surface expression of Mac-2, galactoside-binding protein of macrophages. *J Biol Chem*, 1994, 269, 4424-4430.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

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(R)50 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 1-8
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 -

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(R)50 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 1-8
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 -

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 1-6
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 -

1. 著者名 Nagasawa J, Sakurai T, Haga S, Okada M, Aita F, Miura S, Nakatani T, Shirato K, Sato Y, Ohno H, Kizaki T	4. 巻 6
2. 論文標題 A Mild-Exercise Support Program and Its Affect on Physical Strength and Metabolic Improvement in the Elderly.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Exercise, Sports & Orthopedics	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15226/2374-6904/6/1/00180	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 長澤純一, 小磯直人, 吉富悠騎, 辻川比呂斗, 杉山康司, 祝原豊, 長津恒輝, 鈴江毅, 内丸仁, 櫻井拓也, 白土健, 大野秀樹, 木崎節子	4. 巻 38
2. 論文標題 低酸素環境下の生体負担指標としての心拍変動DFA解析.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 登山医学	6. 最初と最後の頁 26-35
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 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 -

[学会発表] 計12件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Shirato K, Koda T, Takanari J, Ogasawara J, Sakurai T, Ohno H, Kizaki T
2. 発表標題 ETAS 50;attenuates UV-B irradiation-induced IL-6 expression by suppressing Akt phosphorylation in normal human dermal fibroblasts.
3. 学会等名 The 27th Annual Meeting of International Congress on Nutrition and Integrative Medicine (ICNIM 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 櫻井拓也, 白土健, 加藤久詞, 石橋義永, 井澤鉄也, 大石修司, 芳賀脩光, 大野秀樹, 木崎節子
2. 発表標題 ベージュ脂肪細胞の分化に伴う遺伝子発現変化の網羅的解析.
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 櫻井拓也, 白土健, 加藤久詞, 石橋義, 井澤鉄也, 芳賀脩光, 大野秀樹, 木崎節子
2. 発表標題 脂肪細胞のベージュ化に伴う遺伝子発現変化の包括的解析.
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小磯直人, 吉富悠騎, 浅井玲子, 祝原豊, 内丸仁, 鈴江毅, 佐野光, 杉山康司, 辻川比呂斗, 長津恒輝, 村田真一, 櫻井拓也, 白土健, 大野秀樹, 木崎節子, 長澤純一
2. 発表標題 低酸素環境における生体負荷に対する心拍変動のDFA解析.
3. 学会等名 第38回日本登山医学会学術集会
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(R)50 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 (ICNIM2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 櫻井拓也
2. 発表標題 脂肪組織から見る肥満・生活習慣病を克服する運動処方のパイオロジカルエビデンス.
3. 学会等名 第26回日本運動生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 櫻井拓也, 白土健, 小笠原準悦, 石橋義永, 井澤鉄也, 大石修司, 芳賀脩光, 大野秀樹, 木崎節子
2. 発表標題 肥満によって増加するプロサイモシン は脂肪細胞の分化を増強する.
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
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 マクロファージ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 白土健, 櫻井拓也, 木本紀代子, 大野秀樹, 木崎節子
2. 発表標題 マクロファージの炎症性応答におけるO-結合型N-アセチルグルコサミンの役割.
3. 学会等名 第47回杏林医学会総会
4. 発表年 2018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 EAS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EAS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 Shirato K, Ogasawara J, Sakurai T, Imaizumi K, Ohno H, 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 Congress (FAOPS2019) in conjunction with the 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------