

令和 5 年 4 月 27 日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05946

研究課題名(和文) 運動と食品因子の併用による「運動誘発性アディポカイン」を介する肥満予防作用の解明

研究課題名(英文) Prevention of obesity via exercise-induced adipokines by combination of exercise and food-derived factors

研究代表者

津田 孝範 (Tsuda, Takanori)

中部大学・応用生物学部・教授

研究者番号：90281568

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：運動は多様な代謝変動を引き起こす。しかし白色脂肪細胞が運動の効果・恩恵に果たす役割は論じられてこなかった。最近になり運動により誘発されるアディポカインが明らかにされた。本研究は、食品由来因子あるいは運動との併用により、このアディポカインの分泌促進作用と関連する肥満予防作用を明らかにすることを目的とした。その結果、アミノ酸混合物は対象アディポカインの分泌を促進した。さらにアミノ酸混合物の投与で内因性物質濃度が上昇することを見出した。この内因性物質の投与は対象アディポカイン濃度に影響を与えなかったが、褐色脂肪細胞化を誘導することを新たに明らかにし、その作用機序を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から食品由来因子の摂取で運動しなくても対象アディポカインの分泌が刺激されることが明らかになったこと、運動と食品由来因子の併用が内因性物質濃度を高め、このことが褐色脂肪細胞を誘導すること、以上の2つの知見から学術的に新たな経路や機構が提唱できる。これらの成果を基盤としてサプリメントなどの新しい食品の創製への貢献や新たな食事と運動メニューの提案などの社会的意義を見出している。

研究成果の概要(英文)：Exercise induces various metabolic changes. However, the role of white adipocytes in the benefits of exercise has not been discussed. Recent study has demonstrated that an exercise-induced adipokine was identified. The purpose of this study was to elucidate the induction of the adipokine by food-derived factors or combination with exercise, and to provide a scientific basis for a new obesity-preventive intervention method. The results showed that an amino acid mixture stimulated secretion of the adipokine. Furthermore, we found that administration of the amino acid mixture increased an endogenous compound. Although administration of the compound did not affect the blood adipokine levels, we found that it induced beige adipocytes formation and elucidated its mechanism of action.

研究分野：食品科学

キーワード：食品因子

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

運動は多様な恩恵を全身にもたらす。これまでは、運動によりマイオカイン(骨格筋からのホルモン様の生理活性物質)が分泌され、このシグナルを介して運動の恩恵が得られるとの考えから種々の研究が進められてきた。一方、白色脂肪細胞が運動の効果・恩恵に果たす役割は論じられてこなかった。ところが、運動後のマウスの皮下白色脂肪組織を非運動マウスに移植すると、全身の糖・脂質代謝が亢進することが報告され運動誘発性アディポカインが明らかになった。すなわち運動が白色脂肪組織に影響し、全身の糖・脂質代謝を亢進する分子の分泌を促すということがわかってきた。

この研究から新たな抗肥満予防戦略として考えられるのは、白色脂肪組織からの運動誘発性アディポカインの分泌を刺激しその濃度を高めることである。しかしこの実現には、運動のみによる分泌刺激は、ハンディキャップや心疾患がある場合は運動強度の点から困難、などの課題がある。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、食品由来因子、あるいは運動と食品由来因子の併用による運動誘発性アディポカインの分泌促進を介した肥満予防作用を明らかにし、新たな肥満予防介入法の科学基盤を提示することである。具体的には食品由来因子あるいは運動併用による対象アディポカインの分泌を促進作用とその機序を検討する。この研究により、食品機能学領域での新たな抗肥満研究の方向性を提示し新しい抗肥満食品や肥満および関連疾患の新規予防・介入法の開発へと発展させる。

### 3. 研究の方法

細胞レベルでの検討のため、マウス白色脂肪組織由来の初代培養白色脂肪細胞とマウス C3H10T1/2 細胞を用いて、種々の食品由来因子による対象アディポカインの分泌促進作用を検討した。

実験動物としてマウスを用いて、種々の運動条件を検討するとともに、その条件を最適化した。候補食品由来因子の単回投与後、経時的に試料を採取し、血中の対象アディポカイン濃度を検証した。さらに条件検討して定めた運動条件を用いて候補食品由来因子と運動の併用を行い、対象アディポカイン分泌への影響とこれに関わる内因性物質の投与による作用を検討した。

### 4. 研究成果

はじめに細胞レベルでの検討から対象アディポカインの分泌促進作用に関わる候補食品由来因子の評価法を確立することを目指した。その結果、一定の条件と評価手法を得た。しかし明確な結果を得るために培地等の再検討をする必要が生じた。若干の検討余地はあるものの、確立した手法によりいくつかの食品由来因子を用いて対象アディポカイン分泌刺激の検討を行った。その結果、分泌刺激が起こる候補を見出した。しかしながら、投与量増加による変化や経時的な変化は得られなかったため、この点は今後の課題として残された。

細胞での検証にいくつか課題があることから、実験動物での検証に切り替えた。その結果、種々の予備検討からアミノ酸混合物が対象アディポカインの分泌刺激を示唆するデータを得た。マウスにおいて、このアミノ酸混合物(ARF)を投与後、経時的に血中のアディポカイン濃度を測定すると、投与後比較的短い時間で有意な血中濃度の上昇が認められたが、この変化は一過性であった。

次にこのアミノ酸混合物(ARF)の摂取と運動の併用を4週間行った。その結果、併用後4週間においては、対象アディポカインの分泌刺激を見出すことはできなかった。このアミノ酸混合物(ARF)の摂取と運動の併用はヒトおよびマウスにおいて体脂肪蓄積を抑制することが報告されている。本研究では、この機構が対象アディポカインの分泌促進で説明できるのではないかと予測していたが、有意な変化が得られなかったことから、別の機構によると考えられた。

この研究において、得られた種々の組織を詳細に解析していくと白色脂肪組織において褐色脂肪細胞化が誘導されていることを見出した。しかし肩甲骨間にもともと存在している褐色脂肪組織では熱産生に関わるタンパク質(UCP1)の発現上昇は認められなかった(図1)。この褐色脂肪細胞化誘導は、併用群においてのみ認められていることから、この誘導が体脂肪蓄積抑制作用に関与していると考えられる。

次に、この機構解明のために得られた血漿のメタボローム解析を実施した。その結果、TCA サイクルの中間体では顕著な変化は認められなかったが、意外にもエネルギー代謝に関わる内因性物質に関して、最終の運動負荷とアミノ酸混合物(ARF)投与後16時間経ても、なお有意に上昇していることを見出した。この内因性物質は、これまでの研究から対象アディポカインの分

泌刺激に関与すると報告されている物質であったことから、新たな機構や学術的意義を見出すことができるのではないかと考えられた。

さらにこの内因性物質の代謝に関わるタンパク質発現、遺伝子発現を調べたところ、白色脂肪組織で強く誘導されていることが判明した。従ってこの内因性物質がアミノ酸混合物（ARF）と運動との併用で得られる褐色脂肪細胞化誘導に関与しているものと結論した。なお、この褐色脂肪細胞化誘導作用は、他の因子（fibroblast growth factor や交感神経系を介する経路）の関与ではないと考えられた。またこの内因性物質の投与自体でも褐色脂肪細胞化が誘導されることを見出した。

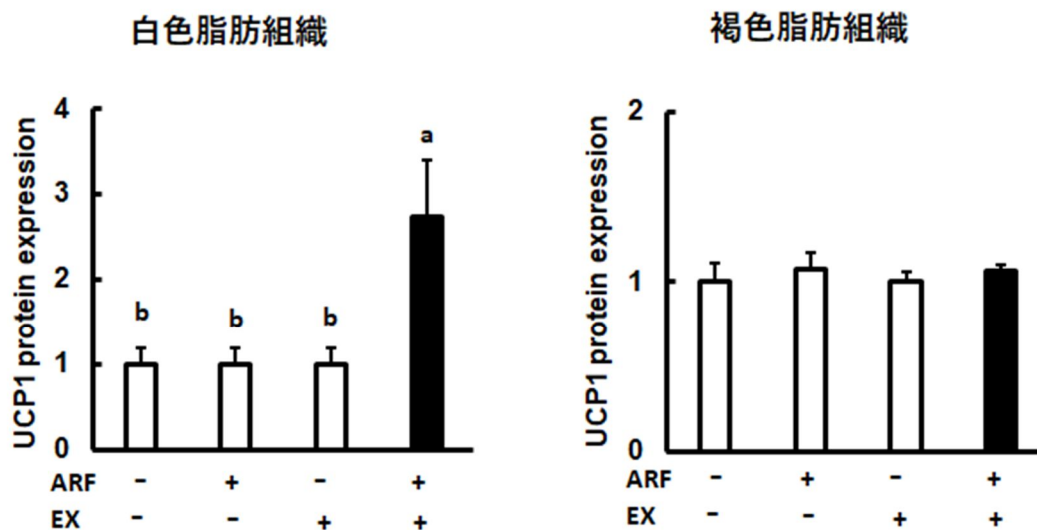


図1 アミノ酸混合物（ARF）と運動（EX）の併用によるUCP1発現誘導。  
グラフ上の異なるアルファベットは群間の有意差を示す。

以上の成果から、対象アディポカインの分泌促進作用については、動物個体において分泌促進作用を示す食品由来因子を見出すことができた。運動との併用では分泌促進作用は得られなかったが、対象アディポカインが関わるとされる体脂肪蓄積抑制作用については、運動との併用により褐色脂肪細胞化誘導作用を見出した。この時、対象アディポカインの分泌促進に関わるとされる内因性物質濃度が上昇していることから、対象アディポカインを介するよりも、むしろこの内因性物質を介した褐色脂肪細胞化の誘導が体脂肪蓄積抑制作用に関わっていると考えられ、内因性物質の投与が褐色脂肪細胞化を誘導することを明らかにした。これらの結果は、当初の予測から意外にも別の角度での肥満予防作用を実現できる可能性を示唆するものであり、本研究の目的は達成できたと考えられる。今後はさらにこの研究成果を基盤として学術的な発展や社会的意義が得られるように努める。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 TSUDA Takanori	4. 巻 68
2. 論文標題 Anthocyanins and Curcumin: Possible Abilities of Prevention of Diabetes and Obesity via Stimulation of Glucagon-Like Peptide-1 Secretion and Induction of Beige Adipocyte Formation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 S110-S112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.68.S110	査読の有無 無
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 Tsuda Takanori	4. 巻 75
2. 論文標題 Mechanism Underlying Prevention of Obesity and Diabetes by Food-Derived Factors such as Plant Pigments	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nippon Eiyo Shokuryo Gakkaishi	6. 最初と最後の頁 275-283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4327/jsnfs.75.275	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 Honda, M., Takasu, S., Nakagawa, K., Tsuda, T.	4. 巻 361
2. 論文標題 Differences in bioavailability and tissue accumulation efficiency of (all-E)- and (Z)-carotenoids: A comparative study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Food Chem.	6. 最初と最後の頁 130119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.foodchem.2021.130119	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Kojima, T., Esaki, N., Tsuda, T.	4. 巻 67
2. 論文標題 Combination of exercise and intake of amino acid mixture synergistically induces beige adipocyte formation in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Nutr. Sci. Vitaminol.	6. 最初と最後の頁 225-233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.67.225	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Tsuda, T., Kumazawa, S.	4. 巻 69
2. 論文標題 Propolis: Chemical constituents, plant origin and possible role in the prevention and treatment of obesity and diabetes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Agric. Food Chem.	6. 最初と最後の頁 15484-15494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.1c06194	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 津田孝範	4. 巻 10
2. 論文標題 「ミツバチ産品」：プロポリスのフェノール性化合物と健康機能	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本ポリフェノール学会雑誌 10: 31-36	6. 最初と最後の頁 31-36
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20件（うち招待講演 3件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 津田 孝範
2. 発表標題 植物色素成分などの食品因子による肥満・糖尿病予防とその機構に関する食品機能学的研究
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田 孝範
2. 発表標題 植物色素成分などの食品因子による肥満・糖尿病予防とその機構に関する食品機能学的研究
3. 学会等名 第80回日本栄養・食糧学会中部支部大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takanori Tsuda
2. 発表標題 Anthocyanins and curcumin: Possible abilities to prevent diabetes and obesity by stimulating glucagon-like peptide-1 secretion and inducing beige adipocyte formation.
3. 学会等名 22nd IUNS-ICN International Congress of Nutrition (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 江崎菜々、稲葉美咲、宮崎 優、津田孝範
2. 発表標題 乳酸の経口摂取は多様な効果を示すか？ -ROS産生と褐色脂肪細胞化、脂肪細胞からのTGFbeta分泌促進作用の検証-
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 暉士, 北村 泰聖, 津田 孝範
2. 発表標題 運動と大豆タンパク質摂取の併用効果 相乗的な褐色脂肪細胞化誘導作用とFGF21発現
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中純平、山下紗那、津田孝範
2. 発表標題 フェルラ摂取による褐色脂肪細胞化誘導とシクロデキストリン包接化による生体内吸収性の変化
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nana Esaki, Misaki Inaba, You Miyazaki, Takanori Tsuda
2. 発表標題 Is lactate an exercise-replacement food-derived factor? Investigation from stimulation of TGF $\beta$ 2 secretion and induction of beige adipocyte formation.
3. 学会等名 22nd IUNS-ICN International Congress of Nutrition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Teruto Kato, Taisei Kitamura, Takanori Tsuda
2. 発表標題 Combination of exercise and intake of $\alpha$ -corylin synergistically induces beige adipocyte formation in mice.
3. 学会等名 22nd IUNS-ICN International Congress of Nutrition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Junpei Tanaka, Sana Yamashita, Takanori Tsuda
2. 発表標題 Dietary ferulic acid suppresses body fat accumulation via induction of beige adipocyte formation and cyclodextrin inclusion ferulic acid improves bioavailability in mice.
3. 学会等名 22nd IUNS-ICN International Congress of Nutrition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 江崎 菜々、稲葉 美咲、津田 孝範
2. 発表標題 乳酸の経口摂取は耐糖能に影響を与えずにROS産生を介して褐色脂肪細胞化を誘導する
3. 学会等名 日本農芸化学会 2023年度大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤暉士、北村泰聖、津田孝範
2. 発表標題 大豆たんぱく質( -コングリシン) 摂取 と運動の併用による相乗的な褐色脂肪細胞化誘導とFGF21発現
3. 学会等名 日本農芸化学会 2023年度大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江崎 菜々、小島 拓也、津田 孝範
2. 発表標題 アミノ酸混合物摂取と運動の併用による褐色脂肪細胞化の誘導とその機構解明
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 兵頭 拓真, 青山 広樹, 宮田 椋, 西川 翔, 熊澤 茂則, 津田 孝範
2. 発表標題 ブラジル産グリーンプロポリス由来成分の褐色脂肪細胞化誘導と組織温度上昇機構の解明
3. 学会等名 日本食品科学工学会第68回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 兵頭 拓真, 青山 広樹, 宮田 椋, 西川 翔, 熊澤 茂則, 津田 孝範
2. 発表標題 ブラジル産グリーンプロポリス由来成分の褐色脂肪細胞化誘導による白色脂肪組織特異的な組織温度上昇にはcreatine futile cycleが関与している
3. 学会等名 日本ポリフェノール学会第14回学術集会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 江崎 菜々、稲葉 美咲、津田 孝範
2. 発表標題 乳酸の経口摂取はROS産生を介してUCP1発現を誘導する
3. 学会等名 日本農芸化学会 2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中 純平、山下 紗那、津田 孝範
2. 発表標題 小麦由来成分の摂取による褐色脂肪細胞化誘導と高生体内吸収剤の活用
3. 学会等名 日本農芸化学会 2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 暉士、北村 泰聖、津田 孝範
2. 発表標題 大豆タンパク質( -コングリシニン) 摂取と運動の併用による褐色脂肪細胞化誘導とFGF21発現
3. 学会等名 日本農芸化学会 2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小島拓也, 加藤大樹, 西川翔, 津田孝範
2. 発表標題 アミノ酸混合物と運動の併用による褐色脂肪細胞化の誘導
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川翔、紺野在、小島拓也、兵頭拓真、武井史郎、岡崎茂俊、津田孝範
2. 発表標題 運動及び食品因子による褐色脂肪細胞化の誘導と神経形成
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江崎菜々, 小島拓也, 津田孝範
2. 発表標題 アミノ酸混合物と運動の併用による褐色脂肪細胞化の誘導とその機構解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Tsuda, T.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 578
3. 書名 Baccharis From Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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