

令和 6 年 5 月 9 日現在

機関番号：33501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11584

研究課題名（和文）食品因子による交感神経の「感受性亢進」と「活性化」による体脂肪蓄積抑制作用の解明

研究課題名（英文）The reduction in body fat accumulation through the "increased sensitivity" and "activation" of the sympathetic nervous system induced by food factors.

研究代表者

西川 翔（NISHIKAWA, SHO）

帝京科学大学・生命環境学部・講師

研究者番号：10728249

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：白色脂肪組織における褐色脂肪細胞化(エネルギーを熱として消費するベージュ脂肪細胞を誘導すること)は抗肥満戦略として注目されている。一方で、褐色脂肪細胞化の誘導において交感神経刺激が知られているがその全身作用が実用化の障害である。本研究では、交感神経とは異なる機序で褐色脂肪細胞化を誘導する食品成分に着目し、この食品成分が白色脂肪組織に限定的に交感神経形成を誘導することを見出した。また、褐色脂肪細胞化の評価に頻繁に使用される鼠径部白色脂肪組織の一部を用いて評価する場合、評価精度が大きく下がると予想される。本研究では、脂肪組織内の部位を区別することで正確に評価することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

白色脂肪組織における褐色脂肪細胞化(エネルギーを熱として消費するベージュ脂肪細胞を誘導すること)は抗肥満戦略として注目されている。しかし、その誘導において交感神経刺激が知られているものの、高血圧といった全身作用による副作用がその実用化の障害である。本研究では、交感神経による全身作用を回避し、脂肪組織に限定的に作用し褐色脂肪細胞化及び交感神経形成を誘導する食品成分を見出した。また、褐色脂肪細胞化を評価する際、脂肪組織の一部を用いるため評価精度が問題視されてきたが、本研究では組織内の部位ごとに褐色脂肪細胞化誘導を評価することで、その評価制度を向上させることに成功した。

研究成果の概要（英文）：Induction of brown-like adipocyte (induction of beige adipocytes that consume energy as heat) in white adipose tissue has attracted attention as an anti-obesity strategy. On the other hand, sympathetic nerve stimulation is known to induce brown-like adipocyte, but its systemic effects are an obstacle to its practical application. In this study, we focused on a food ingredient that induces brown-like adipocyte by a mechanism different from sympathetic nerve stimulation, and found that this food ingredient induced sympathetic nerve formation in white adipose tissue in a limited manner. In addition, when a portion of inguinal white adipose tissue, which is frequently used to evaluate induction of brown-like adipocyte, the accuracy of the evaluation is expected to be greatly reduced. In this study, we succeeded in accurately evaluating it by differentiating the site within the adipose tissue.

研究分野：食品機能学

キーワード：褐色脂肪細胞化 交感神経形成

1．研究開始当初の背景

白色脂肪組織における褐色脂肪細胞化(エネルギーを熱として消費する UCP1 陽性のベージュ脂肪細胞を誘導すること)は抗肥満戦略として注目されている。一方で、褐色脂肪細胞化の誘導において交感神経刺激が知られているが、高血圧といった全身作用による副作用がその実用化の障害である。

2．研究の目的

本研究では、交感神経とは異なる機序で褐色脂肪細胞化を誘導する食品成分に着目し、この食品成分が白色脂肪組織に限定的に作用し褐色脂肪細胞及び交感神経形成を促すことで、交感神経の全身作用を回避して効果的に肥満を改善できないかを検討した。

3．研究の方法

所定期間、マウスに食品成分を経口投与し鼠径部白色脂肪組織における褐色脂肪細胞化を、脂肪組織の透明化(adipo-clear 法)による脂肪組織全体でのベージュ脂肪細胞観察及び、ウェスタンブロット法によるタンパク質発現解析により調べた。

4．研究成果

食品成分を投与することで鼠径部白色脂肪組織において褐色脂肪細胞化が誘導されることを adipo-clear 法及びタンパク質発現解析により確認した。更に、ベージュ脂肪細胞が誘導されている部位での交感神経形成促進も確認し、褐色脂肪細胞化と交感神経形成に強い相関関係があることが分かった。

次に、マウスをサーモニュートラル条件(TN)にて飼育し交感神経刺激を排除し検討を行った。adipo-clear 法により脂肪組織全体を観察すると、ベージュ脂肪細胞は iWAT 内でリンパを境目として鼠径部側でその分布が多く腰側で少ない。そこで鼠径部側及び腰側に分けてウェスタンブロット法(WB)法によるタンパク質発現解析を行い、adipo-clear 法との比較を行った。TN 期間を 2 週間と食品成分の投与期間を 1 週間として実験を行い、adipo-clear 法による UCP1 発現を検討したところ、まずコントロール群で UCP1 シグナルが観察できず TN によりベージュ脂肪細胞の減少が確認できたが、食品成分投与群においても UCP1 シグナルは観察できなかった。一方、WB 法において、コントロールと比較して食品成分投与により鼠径部側において有意な UCP1 タンパク質発現解析の増加が認められたが、腰側では UCP1 発現に有意な変化は見られなかった。これらの結果から、TN 条件で食品成分による褐色脂肪細胞化を adipo-clear 法で評価した場合その誘導は見られず交感神経の関与が考えられるが、WB 法では鼠径部側で UCP1 発現が増加していることを鑑みると、今回は TN 期間が長いため adipo-clear 法の感度ではシグナルが得られなかったことが考えられる。

また、褐色脂肪細胞化が阻害される「白色化」を促す条件として上記の様な TN の他に、ストレスホルモンが挙げられる。ストレスホルモン投与による白色化モデルにおいて、上記の実験で用いた食品成分は、鼠径部白色脂肪組織において UCP1 発現を増加させ褐色脂肪細胞化を誘導した。

以上から、使用した食品成分は交感神経刺激に依存しない機序で脂肪組織に限定的に褐色脂肪細胞化を誘導し、更に交感神経形成を促すことがわかった。このような食品成分により、今後、交感神経の全身作用を回避した新たな機構により効果的な肥満の改善が期待できる。また、スト

レスホルモン存在下であっても褐色脂肪細胞化を促したことから、使用した食品成分が環境温度や日常のストレスなど生活環境に伴う白色化の促進と基礎代謝の減少により肥満リスクを低下させる可能性があることも考えられ、機序解明も含め今後の検討が望まれる。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

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 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76回日本栄養・食糧学会大会
4．発表年 2022年

1．発表者名 正田 拓也、芦川 響介、紺野 在、小島 拓也、兵頭 拓真、武井 史郎、岡崎 重俊、津田 孝範、西川 翔
2．発表標題 食品由来因子を投与したマウスにおける皮下白色脂肪組織での神経形成
3．学会等名 第77回日本栄養・食糧学会大会
4．発表年 2023年

1．発表者名 正田 拓也、芦川 響介、小野寺 大稀、加藤 大輝、紺野 在、小島 拓也、兵頭 拓真、武井 史郎、岡崎 重俊、津田 孝範、西川 翔
2．発表標題 食品因子によるマウス皮下白色脂肪組織の褐色脂肪細胞化と神経形成
3．学会等名 日本農芸化学会2024年度大会
4．発表年 2024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
---------	---------