

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14420

研究課題名（和文）メタボローム解析を活用した白色・褐色様脂肪細胞の変換制御機構の解明

研究課題名（英文）Study on the mechanism of browning adipocytes using metabolome analysis

研究代表者

高橋 春弥（Takahashi, Haruya）

京都大学・農学研究科・助教

研究者番号：30750369

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）：肥満は種々の生活習慣病発症の根源であり、肥満の抑制がこれらの病気の予防・治療に重要である。本研究課題では、生体内における熱産生に重要な褐色様脂肪組織が形成されるメカニズムについての検討を行った。

脂肪組織の褐色化を誘導する薬剤を投与したマウス生体内メタボローム解析の結果、主に褐色化脂肪組織が形成される鼠径部脂肪組織において顕著な代謝変化が生じていることを見出した。さらに、各種の代謝物データベースを活用し、代謝物の分類について解析を行ったところ、アミノ酸、糖、核酸関連に分類される各種代謝物が特に変動していることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂肪細胞はエネルギーの貯蔵を一つの役割とする白色脂肪細胞だけでなく、積極的にエネルギー代謝を促す褐色脂肪細胞や褐色化様脂肪細胞等、多様なタイプが存在することが知られる一方、それぞれの関連性については不明確な部分が多く残されている。本研究では、白色脂肪細胞が褐色化様脂肪細胞に変遷する過程において、アミノ酸、糖、核酸関連に分類される代謝物が特に変動することを見出し、白色脂肪細胞が褐色化様脂肪細胞に変遷するメカニズム解明の一助となる知見を得ることができた。

研究成果の概要（英文）：Obesity is a recognized risk factor for serious disorders. Therefore, avoidance of obesity helps prevent serious lifestyle diseases. In this study, we investigated the mechanism of browning adipose tissue.

We showed that induction of browning adipose tissue in murine was markedly changed metabolism in inguinal adipose tissue using metabolome analysis. Furthermore, we found that amino acid, carbohydrate, and nucleic acid-associated metabolites were changed, particularly in inguinal adipose tissue.

研究分野：食品健康機能、生体成分分析

キーワード：メタボローム解析 脂肪細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在の先進国を中心とした飽食の社会において、肥満は深刻な問題である。日本国内においても例外ではなく、社会の利便性向上による運動不足や、食事バランスの偏り等により、肥満者の割合は増加の一途を辿ってきた。肥満を解消あるいは予防するため、食事制限や運動の習慣づけ等の生活指導が積極的に広報される一方、必ずしも十分に効果を上げてきたとは言い難いのが現状である。

肥満は種々の生活習慣病発症の根源となることから、生活習慣病を予防・治療するためには、肥満の進行を抑制することが肝要である。肥満進行を抑制する主たる方法として、生体内エネルギー消費量を底上げすることが挙げられる。通常、エネルギー消費を底上げさせるためには、運動等により熱産生を増加させることが主たる方法であるが、寒冷環境下においては、通常エネルギー貯蔵に寄与する白色脂肪細胞が、熱産生を積極的に行う褐色様脂肪細胞に変換し、エネルギー消費量を増加させることが可能になる。また、この変換が、寒冷によるものだけでなく、特定の薬剤や食品成分の刺激によっても生じることが知られている。このように、脂肪細胞は多様な機能を有し、生活習慣病の予防・改善法を考えるうえで重要な細胞である。

このメカニズムについては、これまで主に遺伝子発現レベルでの解析を中心に研究が進められてきているが、代謝物レベルでの網羅的解析についてはほとんど手付かずのままである。近年の研究において、内因性代謝物が脂肪細胞の分化制御に重要な役割を担うことを示唆する報告もあり、代謝物レベルでの解析の重要性が認識されている。近年、分析技術の発展に伴い、高感度・高精度の質量分析装置を活用した代謝物の網羅的解析(メタボローム解析)が実現可能となった。そこで、メタボローム解析を活用し、白色脂肪細胞から褐色様脂肪細胞に変換するメカニズムを解明することは、生活習慣病に対する新たな予防・改善法の提起に直結する重要な知見につながると考えるに至った。

2. 研究の目的

メタボローム解析を活用し、薬理的刺激により、白色脂肪細胞が褐色様脂肪細胞に変換した実験動物(マウス)中の代謝変動についてメタボローム解析を実施し、メタボローム解析で見出された変動代謝物が、白色脂肪細胞から褐色様脂肪細胞に変換するのに深く関与していると仮定し、当該変動代謝物が白色脂肪細胞の褐色化に与える影響、及びそのメカニズムを解明することを目的とした。すなわち、本研究課題では、肥満進行を抑制する主たる方法としての生体内エネルギー消費量の底上げを想定し、生体内における熱産生に重要な褐色様脂肪細胞が形成されるメカニズムや当該脂肪細胞形成に寄与する食品についての検討を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

白色脂肪細胞を褐色様脂肪細胞へ変換させる薬剤処理を行った実験動物(マウス)における脂肪組織中及び血中代謝物について、メタボローム解析を行った。具体的には、各種脂肪組織(褐色脂肪組織、精巣周囲脂肪組織、鼠径部脂肪組織)中及び血中に含まれる低分子代謝物を有機溶媒により抽出し、抽出液中に含有される代謝物の超精密質量を液体クロマトグラフィー質量分析法 [Liquid Chromatography - Mass Spectrometry (LC-MS)] にて測定し、超精密質量データから、当該成分の組成式を明らかにした。次に、組成式が明らかにされた代謝物の中で、褐色化が顕著に進行することが知られている鼠径部白色脂肪組織において特に大きく変動する代謝

物に着目し、構造推定が可能なMS²スペクトルや各種代謝物データベース[Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 等]を用いて、特定した代謝物のアノテーションを行った。また、当該分析及び解析技術を、食品成分を摂食させ脂肪細胞の褐色化が増進した実験動物(マウス)組織中の代謝物解析や、脂肪細胞の褐色化亢進作用が期待される食品抽出物に含有される成分解析に一部応用した。

4 . 研究成果

薬剤を用いた実験においては、特に鼠径部脂肪組織において顕著な脂肪細胞の褐色化が進展していることが確認され、各種組織中の代謝物を解析したところ、鼠径部脂肪組織においては他の脂肪組織と比較し、薬剤処理により顕著な代謝変化が認められたことから、当該組織において活発な代謝が行われていることを見出した。さらに、MS²スペクトルやKEGG等各種の代謝物データベースを活用し、薬剤処理により変化した代謝物の分類について解析を行ったところ、アミノ酸、糖、核酸関連に分類される各種代謝物が特に変動していることを見出した。実験動物(マウス)を用いた食品成分摂食実験においては、当該成分の脂肪組織中での代謝解析を実施し、当該成分代謝産物よりも当該成分が活性本体であることを示唆する解析結果を得た。また、脂肪細胞の褐色化亢進作用が期待される食品抽出物中の成分解析を行い、当該抽出物中にアミノ酸関連代謝物等の多様な成分が含有されていることを示唆する解析結果を得た。

本研究では、白色脂肪細胞が褐色化様脂肪細胞に変遷する過程において、アミノ酸、糖、核酸関連に分類される代謝物が重要な役割を担うことを見出し、白色脂肪細胞が褐色様脂肪細胞に変遷するメカニズム解明の一助となる知見を得ることができた。また、本研究で確立した代謝物分析及び解析法が、食品成分を摂取した実験動物(マウス)の代謝物分析や、食品抽出物に含まれる成分解析にも有用であることが示唆され、幅広い研究分野に応用可能であることが期待される。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Hara Hideyuki, Takahashi Haruya, Mohri Shinsuke, Murakami Hiroki, Kawarasaki Satoko, Iwase Mari, Takahashi Nobuyuki, Sugiura Minoru, Goto Tsuyoshi, Kawada Teruo	4. 巻 67
2. 論文標題 -Cryptoxanthin Induces UCP-1 Expression via a RAR Pathway in Adipose Tissue	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Agricultural and Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 10595 ~ 10603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.9b01930	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 Ng Su-Ping, Nomura Wataru, Mohri Shinsuke, Takahashi Haruya, Jheng Huei-Fen, Ara Takeshi, Nagai Hiroyuki, Ito Tetsuro, Kawada Teruo, Goto Tsuyoshi	4. 巻 83
2. 論文標題 Soy hydrolysate enhances the isoproterenol-stimulated lipolytic pathway through an increase in -adrenergic receptor expression in adipocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1782 ~ 1789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1611413	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 4件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 高橋 春弥
2. 発表標題 メタボローム解析を活用した新規の代謝制御機構の解明
3. 学会等名 第51回 バイテクシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋 春弥
2. 発表標題 メタボローム解析を活用した糖・脂質代謝を制御する内因性代謝物の解明
3. 学会等名 2018年度Front Runner of Future Diabetes Research (FFDR) 研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 毛利 晋輔, 高橋 春弥, 坂井 麻衣子, 高橋 慎吾, 脇 尚子, 相澤 宏一, 菅沼 大行, 荒 武, 松村 康生, 柴田 大輔, 後藤 剛, 河田 照雄
2. 発表標題 LC-MSを用いたトマトに含まれる抗炎症化合物全体像の把握および同定化合物における作用機序の解明
3. 学会等名 第57回 日本栄養・食糧学会 近畿支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋 春弥, 後藤 剛, 河田 照雄
2. 発表標題 メタボローム解析を活用した食品機能性全体像の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会 東京大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 毛利 晋輔, 高橋 春弥, 坂井 麻衣子, 高橋 慎吾, 脇 尚子, 相澤 宏一, 菅沼 大行, 荒 武, 松村 康生, 柴田 大輔, 後藤 剛, 河田 照雄
2. 発表標題 メタボローム解析を用いた活性ベース代謝物プロファイリング法の構築及びトマトに含まれるアディポネクチン様活性化化合物の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会 東京大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤 剛, 高橋 春弥, 野村 巨, 鄭 蕙芬, 荒 武, 河田 照雄
2. 発表標題 脂肪組織機能を制御する食品由来成分に関する研究
3. 学会等名 日本農芸化学会 東京大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi H, Goto T, Mohri S, Ara T, Shibata D, Matsumura Y, Kawada T
2. 発表標題 Integration of mass spectrometry data and health functional evaluation
3. 学会等名 Kyoto Biomolecular Mass Spectrometry Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 都倉 資弘, 高橋 春弥, 永井 宏幸, 伊藤 哲朗, 毛利 晋輔, 西谷 健人, 荒 武, 野村 亘, 鄭 蕙芬, 井上 和生, 河田 照雄, 後藤 剛
2. 発表標題 メタボロミクスを活用した白色脂肪の褐色化のメカニズムの解明
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会近畿支部会
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
研究協力者	永井 宏幸 (Nagai Hiroyuki)		
研究協力者	毛利 晋輔 (Mohri Shinsuke)		
研究協力者	荒 武 (Ara Takeshi)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	野村 亘 (Nomura Wataru)		
研究協力者	井上 和生 (Inoue Kazuo)		
研究協力者	後藤 剛 (Goto Tsuyoshi)		