

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：24302

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K18244

研究課題名(和文) 熱産生ホルモンに着目した保健機能食品による隠れ肥満解消方法の解明

研究課題名(英文) Effects of food for specified health uses on central obesity mediated by thermogenic hormone

研究代表者

谷口 祐一 (Taniguchi, Hirokazu)

京都府立大学・生命環境科学研究科・助教

研究者番号：00782757

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)：本研究課題は、肝臓の脂質代謝を高める大豆タンパク質が、脂肪燃焼ホルモン Fibroblast growth factor 21 (FGF21)の抵抗性を改善し、内臓脂肪蓄積を予防・改善する効果について検証した。研究の結果、大豆タンパク質を摂取したマウスにおいて、FGF21抵抗性の改善にともない内臓脂肪の蓄積が抑制されることを報告している。加えて、若年男性を対象とした食事介入試験を行い、大豆タンパク質を摂取することで、血中FGF21濃度の変化にともない脂肪燃焼に働く褐色脂肪活性が亢進することを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

体重が適正であっても内臓脂肪が過剰に蓄積している隠れ肥満が、糖尿病や循環器疾患の原因となることが知られている。本研究は、習慣的な大豆タンパク質摂取が、脂肪燃焼ホルモンFibroblast growth factor 21 (FGF21)の脂肪燃焼効果を高める効果について、動物実験およびヒトを対象とした食事介入試験により明らかとした。FGF21の機能性について着目したこれらの研究成果は、隠れ肥満の予防・改善に習慣的な大豆タンパク質の摂取が有効である可能性を示唆している。

研究成果の概要(英文)：This study examined the effects of soy protein intake on fibroblast growth factor 21 (FGF21) resistant-state and visceral fat mass. Our animal study showed that soy protein intake improved FGF21 resistance, thereby preventing visceral fat accumulation. In addition, a human dietary intervention study revealed that change in serum FGF21 level was associated with brown adipose tissue activity in soy protein-supplemented subjects. These results suggested that dietary soy protein intake has preventive effects on visceral fat accumulation and onset of metabolic diseases such as type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases.

研究分野：健康科学

キーワード：FGF21 脂肪肝 内臓脂肪蓄積 隠れ肥満 大豆たんぱく質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

正常体重だが内臓脂肪の多い隠れ肥満が、糖尿病や循環器疾患の発症リスクを増加させることが知られている。従って、体格と独立した内臓脂肪蓄積の原因を明らかとし、隠れ肥満を予防・改善するターゲットを明らかとする必要性がある。

近年、内分泌因子を介した脂肪燃焼効果が注目を集めており、肝臓から分泌され、脂肪組織の熱産生を促進するホルモン“Fibroblast growth factor 21(FGF21)”に強い関心が寄せられている。しかしながら一方で、安静時の高い血中 FGF21 濃度が体格と独立して糖尿病や循環器疾患のリスクファクターとなる矛盾が報告されている(C Chen et al. 2011 and T Bobbert et al. 2013)。

この矛盾は、インスリン抵抗性と同様に高い血中濃度を示す、FGF21 作用の減弱した FGF21 抵抗性が、内臓脂肪における熱産生の低下につながることで生じると考えられる。実際に、高血清 FGF21 濃度を示す肥満マウスにおいて、脂肪組織における FGF21 受容体の減少および FGF21 感受性の低下が報告されている(PC Chui et al. 2010)。

申請者は FGF21 抵抗性が体脂肪の分布に影響するという仮説を証明するため、成人男性を対象とした横断研究を実施し、体重や体脂肪率と独立して、安静時の高い血清 FGF21 濃度が低い心肺持久力および広い内臓脂肪面積と関係することを明らかとした(H Taniguchi et al. 2014)。

次に持久性運動が FGF21 抵抗性を改善する作用を検証し、一過性の持久性運動が翌日の血清 FGF21 濃度の低下につながることを(H Taniguchi et al. 2016)、5 週間の持久性運動による肝内脂肪量の減少が、血清 FGF21 濃度の低下につながることを明らかとしている(H Taniguchi et al. 2016)。

これらの研究成果から、持久性運動が FGF21 抵抗性を予防・改善すること、短期間の肝内脂肪量の変化が血清 FGF21 濃度と関係すること、慢性的な高い血清 FGF21 濃度が内臓脂肪型肥満につながることを示唆されたことから、申請者は、運動不足などに起因する肝内脂肪の増加により生じた FGF21 抵抗性が、隠れ肥満の原因であるという仮説を着想するに至った。

2. 研究の目的

既に、ヒトにおける有効性と安全性が示されている保健機能食品において、肝臓の脂質代謝を高めるものが利用されている。従って、これらの保健機能食品を習慣的に摂取し、FGF21 抵抗性により生じる内臓脂肪における熱産生の低下を予防・改善することで、隠れ肥満の解消につながることを期待される。

そこで本研究は、まず肝内脂肪の増加による FGF21 抵抗性が内臓脂肪蓄積の原因になることを証明し、次に肝脂質代謝を高める保健機能食品が FGF21 抵抗性を改善し、内臓脂肪型肥満を予防する効果について明らかとすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、熱産生ホルモン FGF21 の作用減弱を示す FGF21 抵抗性に着目し、非肥満の脂肪肝モデル動物を用いて、まず肝内脂肪の増加が体格と独立して内臓脂肪蓄積につながることを検証した。

次に、肝脂質代謝を高める保健機能食品(大豆たんぱく質)が、内臓脂肪蓄積を抑制する効果を動物実験により調査した。また、若年男性を対象とした食事介入試験を行い、単回および習慣的な大豆たんぱく質摂取が、血清 FGF21 濃度および褐色脂肪活性に及ぼす影響を検証した。

(1) 非肥満の脂肪肝が FGF21 抵抗性、熱産生および体脂肪分布に及ぼす影響

脂肪肝モデル動物を用いて、FGF21 抵抗性が内臓脂肪組織の熱産生に及ぼす影響を検証した。非肥満の脂肪肝を生じるコリン欠乏食を与えたラットにおける血漿 FGF21 濃度を経時的に測定し、10 週間の飼育期間終了後、解剖により各脂肪組織重量を定量した。摘出した肝臓および脂肪組織は、遺伝子発現解析に供した。

(2) 大豆たんぱく質が FGF21 抵抗性を予防する効果の検証

マウスを用いて、習慣的な大豆たんぱく質摂取が、FGF21 抵抗性および内臓脂肪蓄積を抑制する効果を調査した。通常食を与えた群の他、肥満および脂肪肝を誘導する高脂肪・高フルクトース(HFHS)食におけるたんぱく質摂取源を、乳たんぱく質(カゼイン)、大豆たんぱく質、および大豆たんぱく分画物(コングリシニン)に置換した餌を給餌する群を設けた。マウスは尾部採血により、各餌を給餌してから 10 週間後および 11 週間後に、クロスオーバー法を用いて摂餌および絶食条件下における採血を行い、血漿 FGF21 濃度を測定した。飼育開始から 12 週間後、マウスを解剖して各組織重量を定量し、その後、各組織を解析に供した。

(3) 大豆たんぱく質がヒト血清 FGF21 濃度および褐色脂肪活性に及ぼす影響

若年男性を対象とした食事介入試験を行い、単回および習慣的な大豆たんぱく質摂取が、血清 FGF21 濃度および褐色脂肪活性に及ぼす影響について検証した。単回摂取における影響評価では、

空腹条件下において、コングリシニン[®]を 9.2 g 摂取させ、ベースライン時と、摂取から 1 時間および 2 時間後における血清 FGF21 濃度を解析した。

習慣的な摂取による影響は、ランダム化単盲検並行群間比較試験により検証を行った。ベースライン測定の後、介入群には コングリシニン (9.2 g/日) を含むサプリメントを、対照群にはプラセボをそれぞれ 2 週間摂取させた後、介入後の測定を実施した。介入前後の測定では、空腹条件下における採血ならびに鎖骨上窩の表面温度測定に加えて、19 日の寒冷暴露から 1 時間に再び体表面温度の測定を行い、鎖骨上窩の温度変化量を用いて褐色脂肪活性を算出した。

4. 研究成果

(1) 非肥満の脂肪肝が FGF21 抵抗性、熱産生および体脂肪分布に及ぼす影響

飼育期間中の血漿 FGF21 濃度は、コントロール群よりも脂肪肝ラットにおいて有意に高い値を示した。飼育から 10 週間後、脂肪肝ラットにおける体重および体脂肪重量は有意に低い値を示した一方で、体重あたりの内臓脂肪重量は両群間で有意な差を示さなかった。

また脂肪肝ラットにおいて、肝臓における FGF21 発現量が有意に高い値となった一方で、内臓脂肪における FGF21 発現量は有意に低い値を示した。コントロール群と比較して、内臓脂肪における脱共役たんぱく質 (UCP-1) 発現量は、脂肪肝ラットで有意に低い値を示した。

これらの結果は、脂肪肝により生じる FGF21 抵抗性が熱産生障害を誘発し、内臓脂肪蓄積につながる可能性を示唆している。本研究成果は、第 58 回日本栄養・食糧学会近畿支部大会において発表を行った。現在、更なる情報発信のため、論文投稿を進めている。

(2) 大豆たんぱく質が FGF21 抵抗性を予防する効果の検証

HFHS-カゼイン食群と比較して、肝臓における脂肪蓄積は有意に HFHS-大豆たんぱく質食群および HFHS-コングリシニン食群において抑制されていた。暗期 (摂餌条件) の血漿 FGF21 濃度は他の群と比較して、HFHS-カゼイン食群において有意に高い値を示した。加えて、HFHS-コングリシニン食群は、他の群と比較して絶食条件下における明期の血漿 FGF21 濃度が有意に高い値を示し、他の HFHS 食群と比較して有意に少ない内臓脂肪重量を示した。

本研究の結果は、肝臓における脂肪蓄積が FGF21 分泌異常と関係していることを明らかとし、大豆たんぱく質摂取が FGF21 代謝に好ましい影響を及ぼすことで、内臓脂肪蓄積の予防に役立つ可能性を示唆している。これらの結果は、第 57 回日本栄養・食糧学会近畿支部大会における学会発表と、Journal of Nutritional Science and Vitaminology 誌 (2019;65(6):515-525) において公表済みである。

(3) 大豆たんぱく質がヒト血清 FGF21 濃度および褐色脂肪活性に及ぼす影響

単回の コングリシニン摂取から 1 時間後および 2 時間後の血清 FGF21 濃度は、ベースラインの値と比較して有意に低い値を示した。この結果から、大豆たんぱく質摂取が一過性に FGF21 抵抗性を改善させる効果を持つ可能性が考えられた。

また 2 週間の食事介入試験における前後比較の結果、両群の体組成、血液生化学的指標、血清 FGF21 濃度および褐色脂肪活性に有意な変化は認められなかった。一方で、2 週間の試験前後における血清 FGF21 濃度の変化量と、褐色脂肪活性の変化量が有意な正の相関関係を示したことから、ヒトにおける FGF21 分泌の変化が、褐色脂肪の活性化と関係する可能性を明らかとしている。

これらの成果については、現在、学会発表ならびに論文投稿の準備を進めている。今回の実験では健康な若年男性を対象としたが、今後、隠れ肥満を含む、内臓脂肪型肥満の被験者をターゲットとした検証を行うことにより、習慣的な大豆たんぱく質摂取が、褐色脂肪の活性化を介して内臓脂肪蓄積を改善する作用について明らかとしていく予定である。

5. まとめ

本研究は、まず肝内脂肪の増加による FGF21 抵抗性が隠れ肥満の原因になることを証明するために、非肥満の脂肪肝ラットを用いた検証を行った。実験の結果、脂肪肝に伴う慢性的な血中 FGF21 濃度の増加が、内臓脂肪組織における熱産生を低下させる可能性を明らかとした。

次に、肝脂質代謝を高める保健機能食品が FGF21 抵抗性を改善し、内臓脂肪蓄積を予防する効果を明らかとするために、大豆たんぱく質を用いた動物実験および食事介入試験を実施した。これらの研究において、大豆たんぱく質摂取が、FGF21 抵抗性および内臓脂肪蓄積を抑制する効果と、FGF21 分泌がヒトにおける褐色脂肪の活性化と関連する可能性を明らかとしている。

これらの成果は、肝臓内脂肪の蓄積に伴う FGF21 抵抗性が、内臓脂肪蓄積を引き起こす要因であることに加えて、機能性食品により肝内脂肪の蓄積を抑制することが、隠れ肥満を含む、内臓脂肪型肥満の予防・改善に有効である可能性を示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 TANIGUCHI Hirokazu, AKIYAMA Nao, ISHIHARA Kengo	4. 巻 65
2. 論文標題 Hepatic Fat Content Is Associated with Fasting-Induced Fibroblast Growth Factor 21 Secretion in Mice Fed Soy Proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 515 ~ 525
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3177/jnsv.65.515	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 谷口祐一、秋山奈生、石原健吾
2. 発表標題 大豆たん白質摂取がFGF21分泌リズムおよび体脂肪分布に及ぼす影響
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 谷口祐一、秋山奈生、石原健吾
2. 発表標題 コリン欠乏食誘発性の脂肪肝はFGF21分泌を促進し脂肪組織の熱産生を高める
3. 学会等名 第58回 日本栄養・食糧学会 近畿支部大会
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
---------------------------	-----------------------	----