

令和 3 年 6 月 19 日現在

機関番号：33501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14428

研究課題名（和文）食品因子による白色脂肪組織の自己分泌促進を介した新たな褐色脂肪細胞化誘導作用

研究課題名（英文）Induction of brown-like adipocyte through the promotion of autocrine secretion in white adipose tissue by food factor.

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）：白色脂肪組織での褐色脂肪細胞化の誘導は、熱産生によるエネルギー消費を亢進し体脂肪蓄積を抑制することから抗肥満戦略としての活用が期待されている。本研究では、褐色脂肪細胞化を誘導する食品因子を見出し、その誘導機序として白色脂肪組織内での細胞間相互作用に着目して解明を行い、白色脂肪細胞の自己分泌機能や抹消交感神経系の関与を見出した。また、その過程で食品成分の組み合わせによる褐色脂肪細胞化誘導の増強作用の他、新たな褐色脂肪細胞化誘導の評価方法として白色脂肪組織の組織温度を直接計測する技術を確認し、その技術を応用することで熱産生の分子機序を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食品因子による作用を標的組織限定的に作用させることは有害な全身作用を防ぐため重要である。本研究で見出した食品因子は、白色脂肪組織特有の細胞間相互作用を介して褐色脂肪細胞化を誘導することで白色脂肪組織へ限定的に作用する可能性がある。そのため、本研究の成果は、全身作用によるリスクを抑えより安全で効果的な抗肥満サプリメント開発への応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Induction of brown-like adipocytes in white adipose tissue is the effective strategy for prevention of obesity because of increasing energy consumption via the heat production of these cells. In this study, we investigated the induction of brown-like adipocyte formation by food factor and its mechanism. We indicated that some food factors induced brown-like adipocyte formation via the autocrine mechanism or sympathetic nerve formation in white adipose tissue. In addition, we found that co-administration of food factors enhanced the induction brown-like adipocyte formation. Finally, we developed new method for evaluate the thermogenesis of brown-like adipocytes by the direct measurement of white adipose tissue temperature, and using this method we showed the unique thermogenic mechanism by food factor.

研究分野：食品機能性科学

キーワード：褐色脂肪細胞化 食品因子

1. 研究開始当初の背景

線維芽細胞増殖因子である Fibroblast growth factor 21 (FGF21) は、生体のエネルギー代謝を亢進する。これまでの知見では、FGF21 の主要な産生組織は肝臓であるとされていたが、白色脂肪組織内での自己分泌作用を介して褐色脂肪細胞化(白色脂肪組織中の細胞が熱産生を行う褐色様脂肪細胞へ分化転換する)を誘導することが明らかとなった。

このような背景から、肝臓から分泌される FGF21 が白色脂肪組織で作用して褐色脂肪細胞化を促すことは否定されないが、食品因子が代謝分解され易い肝臓を標的にするよりも、白色脂肪組織での FGF21 の分泌制御ができれば、同じ組織中で褐色脂肪細胞化を誘導でき、効果的に体脂肪蓄積抑制が可能になるのではないかと考えるに至った。

2. 研究の目的

食品因子による白色脂肪組織からの FGF21 の自己分泌による褐色脂肪細胞化誘導とその機構を解明することである。さらにこの成果に立脚して最終的に、食品機能学領域での「白色脂肪組織由来の FGF21 の自己分泌による」新しい褐色脂肪細胞化誘導研究を拓くことを目標にする。

3. 研究の方法

食品因子をマウスへ投与し、褐色脂肪細胞化誘導作用を評価した。また、褐色脂肪細胞化を組織学的観察や UCP1 の発現上昇のみならず、白色脂肪組織温度を直接測定することで熱産生の点からも評価を行った。褐色脂肪細胞化の誘導機序として自己分泌を含めた細胞間相互作用を評価するために白色脂肪組織を透明化し、白色脂肪組織を構成する種々の細胞をマーカータンパク質や褐色脂肪細胞化誘導に関わる因子で染色し細胞間相互作用を評価した。

4. 研究成果

柑橘類に含まれるフラボノイド、ヘスペリジンの生体吸収性を高めた糖転移ヘスペリジンが、鼠径部白色脂肪組織において多房化形成と UCP1 タンパク質発現の上昇が見られ褐色脂肪細胞化を誘導された。さらに褐色脂肪細胞化の評価をタンパク質発現などの生化学的な評価に加え、熱産生といった機能面からより詳細に評価するため、温度プローブを白色脂肪組織に挿入し組織温度を直接計測することで、褐色脂肪細胞化誘導に伴う白色脂肪組織温度の温度上昇を計測する技術を確立した。この評価系を用いて、糖転移ヘスペリジンを投与したマウスの白色脂肪組織温度を計測したところ、糖転移ヘスペリジン投与により、褐色脂肪細胞化が誘導された白色脂肪組織の温度が上昇することがわかった。これらの成果は、*J. Agric. Food Chem.*, (2019) 67: 1984-1954、および第 72 回 日本栄養・食糧学会大会、日本食品科学工学会第 65 回大会、第 75 回日本栄養・食糧学会中部支部会、日本農芸化学会 2019 年度大会にて報告した。

さらにこの評価系を更に応用して、これまで申請者が褐色脂肪細胞化を誘導する食品因子として報告した蜂産品プロポリス成分アルテピリン C が褐色脂肪細胞化に特徴的な熱産生機序であるクレアチン代謝経路を介したユニークな機構で白色脂肪組織温度を上昇されることを明らかにした。以上の成果は *J. Agric. Food Chem.*, (2020) 68: 1007-1014、および第 73 回 日本栄養・食糧学会大会、The 7th International Conference on Food Factor にて報告した。

糖転移ヘスペリジンによる褐色脂肪細胞化誘導機序の検討において、FGF21 の関与を明確に示せなかったため、褐色脂肪細胞化の誘導機序を、白色脂肪細胞による自己分泌誘導に加え、白色脂肪組織を形成する免疫細胞や交感神経を含めた細胞間相互作用から評価する必要が生じた。そこで、食品因子を投与したマウスの白色脂肪組織全体を透明化処理し、UCP1 や交感神経マーカーで蛍光染色し 3 次元的に観察する技術を導入した。この技術を用いて様々な食品因子について検討を行った結果、ターメリックに含まれる黄色色素クルクミンを投与したマウスの白色脂肪組織において、交感神経密度の増加を伴い褐色脂肪細胞化が誘導されていることを明らかにした。以前に申請者は、クルクミンが白色脂肪組織内のマクロファージを介して褐色脂肪細胞化を誘導することを報告したが、上記の知見からクルクミンは交感神経やマクロファージなど複数の細胞間相互作用を介して褐色脂肪細胞化を誘導することが推察された。興味深いことに、これらの作用機序は、白色脂肪組織特異的な機構であることから、上記で見出した食品成分は様々な有害作用が危惧される全身作用を抑え標的組織である白色脂肪組織に限定的に作用し褐色脂肪細胞化を誘導することで効果的にエネルギー消費を増加させる可能性があるため今後より詳細な検討を行う。以上の成果は第 74 回 日本栄養・食糧学会大会にて報告した。

最後に、食品成分を低用量で組み合わせることによる褐色脂肪細胞化誘導の増強について検討を行った。アルテピリン C とクルクミンを低用量でマウスに共投与した結果、それぞれ単独でマウスに投与するよりも低用量で白色脂肪組織における UCP1 のタンパク質発現誘導作用が増強されることを示した。この増強機構にはマクロファージを介した細胞間相互作用の増強が考えられたため今後より詳細な作用機序解明を行う。以上の成果は、*J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, (2019) 65: 328-334 にて報告した。

以上より本研究では、褐色脂肪細胞化を誘導する新規食品因子を見出し、これまで評価するこ

とができなかった褐色脂肪細胞化に伴う白色脂肪組織の組織温度測定系を確立しより正確な褐色脂肪細胞化誘導の評価を可能にした。更にこの系を用いて食品因子では報告例のなかった熱産生誘導機序の解明に成功したことから、この系を用いた更なる研究展開が期待できる。更に、白色脂肪組織全体の透明化技術の導入により細胞間相互作用を 3 次元的に観察することが可能となり、食品因子による褐色脂肪細胞化誘導機序として交感神経の密度増加との関連性を示すことができた。興味深いことにこれらの食品因子は、全身に作用せず標的組織に限定的に作用し副作用を抑えより効果的にエネルギー消費を高めることが期待できる。また、食品因子を組み合わせることで褐色脂肪細胞化を効率的に誘導することが可能となり、それぞれの食品因子の低用量化に成功した。これらの成果は、食品機能学分野における褐色脂肪細胞化誘導研究を先導する成果であり今後の研究展開が大いに期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Nishikawa Sho, Hydo Takuma, Aoyama Hiroki, Miyata Ryo, Kumazawa Shigenori, Tsuda Takanori	4. 巻 68
2. 論文標題 Artepillin C, a Key Component of Brazilian Propolis, Induces Thermogenesis in Inguinal White Adipose Tissue of Mice through a Creatine-Metabolism-Related Thermogenic Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Agricultural and Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 1007 ~ 1014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.9b07080	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 NISHIKAWA Sho, KAMIYA Misa, AOYAMA Hiroki, YOSHIMURA Kazuki, MIYATA Ryo, KUMAZAWA Shigenori, TSUDA Takanori	4. 巻 65
2. 論文標題 Co-Administration of Curcumin and Artepillin C Induces Development of Brown-Like Adipocytes in Association with Local Norepinephrine Production by Alternatively Activated Macrophages in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 328 ~ 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.65.328	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 Nishikawa Sho, Hyodo Takuma, Nagao Tsubasa, Nakanishi Akihito, Tandia Mahamadou, Tsuda Takanori	4. 巻 67
2. 論文標題 -Monoglucosyl Hesperidin but Not Hesperidin Induces Brown-Like Adipocyte Formation and Suppresses White Adipose Tissue Accumulation in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Agricultural and Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 1948 ~ 1954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.8b06647	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9件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1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 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 西川 翔、北村 泰聖、小島 拓也、津田 孝範
2. 発表標題 大豆タンパク質 -コングリシニンと運動の併用による褐色脂肪細胞化誘導作用
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishikawa, S., Hyodo, T., Aoyama, H., Ryo Miyata, R., Kumazawa, S., Tsuda, T
2. 発表標題 Artepillin C induces thermogenesis in inguinal white adipose tissues of mice in association with a creatine metabolism-related thermogenic pathway
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川 翔、兵頭 拓真、青山 広樹、長尾 つばさ、中西 章仁、タンジャ マハマドゥ、津田 孝範
2. 発表標題 糖転移ヘスペリジンによる褐色脂肪細胞化の誘導
3. 学会等名 日本食品科学工学会第66回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川 翔、神谷 美沙、青山 広樹、吉村 一輝、熊澤 茂則、津田 孝範
2. 発表標題 食品由来因子の組み合わせによる褐色脂肪細胞化誘導の増強作用
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川 翔、兵頭 拓真、青山 広樹、長尾 つばさ、中西 章仁、Tandia Mahamadou、津田 孝範
2. 発表標題 高生体内吸収性の α -グルコシルヘスペリジンによる褐色脂肪細胞化の誘導
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西川 翔、神谷 美沙、青山 広樹、野村 真美、兵頭 拓真、尾関 葵、Lee Hyunjin、高橋 司、今泉 厚、津田 孝範
2. 発表標題 高水分散性・高生体内吸収性クルクミンによる褐色脂肪細胞化の誘導と作用機構
3. 学会等名 日本食品科学工学会第65回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西川 翔、青山 広樹、兵頭 拓真、神谷 美沙、宮田 椋、吉村 一輝、熊澤 茂則、津田 孝範
2. 発表標題 プロポリス成分による褐色脂肪細胞化の誘導と脂肪組織温度の変化
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会中部支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西川 翔、兵頭 拓真、青山 広樹、神谷 美沙、宮田 椋、吉村 一輝、熊澤 茂則、津田 孝範
2. 発表標題 プロポリス成分による褐色脂肪細胞化と組織温度上昇機構の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------