

令和 3 年 6 月 20 日現在

機関番号：32701

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17984

研究課題名（和文）ミラクルフルーツ抽出物の肥満予防効果に関する基礎的研究～実験及び疫学的アプローチ

研究課題名（英文）Basic investigations on the obesity-preventive effects of miracle fruit extracts - Experimental and epidemiological approaches

研究代表者

山本 純平（Yamamoto, Junpei）

麻布大学・生命・環境科学部・講師

研究者番号：20756043

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）：肥満は脂肪細胞の肥大化によって惹き起こされる。近年、脂肪細胞への脂肪蓄積や肥大化は脂肪滴表面タンパク質によって強く制御されることが示唆されたが、これらに作用する食品由来の機能性成分についてはほとんど報告がない。本研究で、ミラクルフルーツ抽出物が脂肪滴表面タンパク質に作用し、脂肪細胞への脂肪蓄積を抑制することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満はがんや糖尿病、脳血管疾患などの要因となるため、その対策は生活習慣病予防において重要である。よって、効果的な抗肥満作用を有する機能性成分の創出は肥満対策の一助となる。本研究では、ミラクルフルーツ抽出物が脂肪滴表面タンパク質に作用し、脂肪細胞への脂肪蓄積を抑制することを見出した。これらの成果は、肥満を効果的に予防・改善する新規の機能性成分開発の糸口となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Obesity is caused by the hypertrophy of adipocytes. Although it has been suggested that fat accumulation and hypertrophy in adipocytes are strongly regulated by lipid droplet surface proteins, there have been few reports on food-derived functional components that act on these proteins. We found that miracle fruit extracts inhibit fat accumulation in adipocytes by affecting lipid droplet surface proteins.

研究分野：食品科学

キーワード：肥満

1. 研究開始当初の背景

肥満の早期発見・予防を目的とした特定検診・特定保健指導が 2008 年から実施されるなど、肥満対策は国の健康施策において重要な課題である。エネルギー収支バランスの是正による短期的な肥満改善は確立されつつあるが [1]、一方で、時間経過とともに体重が戻るリバウンド現象が報告されている [2]。長期的に肥満改善および維持のできる効果的かつ具体的対策法ははまだ不十分であるため、近年では食品由来成分による生体調節機能を用いた検討が広く実施されている。これまでに、肥満の改善・予防に有用な成分が多く見出されているが、有効性や安全性の懸念を示す報告も見られることから、効果的な抗肥満作用を有する機能性成分を新たに見出すことは重要である。

肥満は体脂肪を構成する脂肪細胞の肥大化によって惹き起こされる。脂肪滴表面タンパク質は脂肪細胞における脂肪分解を制御することが知られていたが [3]、近年、脂肪の蓄積および脂肪細胞の肥大化を制御することが報告され、脂肪細胞サイズの決定に中心的な役割を果たしていることが報告された [4]。さらに、主要な脂肪滴表面タンパク質であるペリリピンを欠損するマウスでは、脂肪組織重量の減少や脂肪細胞サイズの減少が見られ、肥満に抵抗を持つことが報告されている [5]。以上のことより、脂肪滴表面タンパク質を制御することは肥満の予防・改善に繋がると推察されるが、脂肪滴表面タンパク質を標的とする食品由来成分はほとんど報告が見当たらない。

ミラクルフルーツ (*Synsepalum dulcificum*) は、西アフリカ原産アカテツ科に属する赤い果実であり、酸味を甘味に変換する味覚修飾タンパク質のミラクリンを有している。味覚修飾作用に関してはこれまでに多くの報告があるが、その他の機能に関しては坑酸化作用 [6] を除いてはほとんど報告がない。そのため、肥満や脂肪細胞に対しての作用は不明である。

2. 研究の目的

肥満は脂肪細胞の肥大化によって惹き起こされる。近年、脂肪細胞への脂肪蓄積や肥大化は脂肪滴表面タンパク質によって制御されることが解明され、脂肪滴表面タンパク質は肥満の病態形成に重要な役割を担うことが示唆されている。これまでに食品成分がこれらのタンパク質を制御することはほとんど報告されていない。本研究では、ミラクルフルーツ抽出物の脂肪滴表面タンパク質を介した脂肪細胞肥大化制御メカニズムを解明し、その肥満予防効果を呈する可能性について検討する。これらの解析によって、肥満を効果的に予防・改善する新規の機能性成分開発の糸口となる可能性がある。

3. 研究の方法

ミラクルフルーツ抽出物による脂肪細胞の肥大化抑制効果を検討するため、3T3-L1 脂肪前駆細胞の成熟脂肪細胞への分化誘導時、ならびに成熟脂肪細胞への分化後にミラクルフルーツ抽出物を添加し、脂肪滴表面タンパク質の発現をリアルタイム PCR 法、ウエスタンブロットング法にて解析した。そのほか、脂肪的表面タンパク質の発現に関わる転写因子についても同様に解析を行った。加えて、十分に脂肪滴を蓄積させた成熟脂肪細胞にミラクルフルーツ抽出物を加え、脂肪細胞における脂肪分解への影響を検討した。

モデル動物を使用した動物試験では、肥満モデル動物の肥満誘導時にミラクルフルーツ抽出物を一定期間摂取させ、抗肥満作用を検討した。実験動物は C57BL/6J 雄性マウスを用い、脂肪分のカロリー比を 60% とした高脂肪食飼料を 10 週間摂餌させることにより肥満を誘導した。ミラクルフルーツ抽出物は 0.1% 濃度で高脂肪食に添加した。解剖時に血漿、各種脂肪組織、肝臓などを採取し、体重や血中中性脂肪、脂肪組織での脂肪滴表面タンパク質の発現量などから解析を行った。そのほか、血漿中の各種脂肪量 (中性脂肪、遊離脂肪酸、LDL コレステロール) やアディポネクチン量を解析した。

4. 研究成果

ミラクルフルーツ抽出物が脂肪細胞の脂肪蓄積に及ぼす影響の解析

マウス由来脂肪前駆細胞 3T3-L1 の成熟脂肪細胞への分化誘導時ならびに分化誘導後にミラクルフルーツ抽出物を添加したところ、分化誘導時における添加では顕著に脂肪前駆細胞から成熟脂肪細胞への分化を抑制し脂肪蓄積を減少させた。加えて、脂肪的表面タンパク質であるペリリピンの発現は、分化誘導時および分化誘導後いずれもミラクルフルーツ抽出物の添加によって抑制されたその活性本体を探索したところ、少なくともミラクルフルーツ中に含まれる特徴的な成分である味覚修飾タンパク質ミラクリンではない可能性が示唆された。一方で、ミラクルフルーツ抽出物はペリリピンのリン酸化には関与せず、脂肪分解の促進効果は有さない可能性が培養細胞レベルで示唆された。これらのことから、ミラクルフルーツ抽出物は脂肪滴表面タンパク質を介して脂肪蓄積を抑制するが、脂肪分解には寄与しないことが示唆された (論文準備中)。

カロリー比を 60%とした高脂肪食飼料にミラクルフルーツ抽出物を添加し、肥満誘導モデル動物の脂肪蓄積に及ぼす影響を検討した。モデル動物へのミラクルフルーツ抽出物投与は、小腸周囲脂肪重量を有意に減少させ、体重では減少傾向を示した。一方で、血液中や肝臓中の中性脂肪量ならびに腎周囲、精巣周囲脂肪など、小腸周囲以外の脂肪重量では有意な差は見られなかった。脂肪組織の組織学的解析の結果、小腸周囲脂肪においては脂細胞脂肪サイズが減少したが、組織重量と同様にその他の脂肪組織では減少しなかった。加えて、ペリリピンの mRNA 発現量はどの脂肪組織においても変化しなかった。血漿中成分の解析では、アディポネクチン量がミラクルフルーツ抽出物摂取によって増加した。また、血漿中 AST 量・ALT 量の解析の結果、臓器への障害は確認されなかった。これらのことから、ミラクルフルーツ抽出物は体重減少効果を示したものの、その抗肥満効果について結論付けることは困難であり、今後さらなる検討が必要である。

< 引用文献 >

- [1] Jeffery R.W., Community programs for obesity prevention: the Minnesota Heart Health Program, *Obes. Res.*, 3, 283s-288s, 1995
- [2] Jeffery R.W., et al., Long-term maintenance of weight loss: current status, *Health Psychol.*, 19, 5-16, 2000
- [3] Brasaemle D.L., Thematic review series: adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis, *J. Lipid Res.*, 48, 2547-2549, 2007
- [4] Takahashi Y., et al., Perilipin-mediated lipid droplet formation in adipocytes promotes sterol regulatory element-binding protein-1 processing and triacylglyceride accumulation, *PLoS One*, 29, e64605, 2013
- [5] McManaman J.L., et al., Perilipin-2-null mice are protected against diet-induced obesity, adipose inflammation, and fatty liver disease, *J. Lipid Res.*, 54, 1346-1359, 2013
- [6] Du L., et al., Antioxidant-rich phytochemicals in miracle berry (*Synsepalum dulcificum*) and antioxidant activity of its extracts, *Food Chem.*, 15, 279-284, 2013

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------