

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19380074
 研究課題名（和文）
 病態性アディポサイトカインの機能発現を制御する食事性共役因子の分子的解明
 研究課題名（英文）
 Molecular analysis of dietary derived-factors on the regulation of functional expression of obesity-related adipocytokine
 研究代表者
 河田 照雄（TERUO KAWADA）
 京都大学・大学院農学研究科・教授
 研究者番号：10177701

研究成果の概要（和文）：

生活習慣病と深く関連することが予測されているにも関わらず、食品生理・生化学的にはほとんど解明されていない脂肪細胞由来のアディポサイトカインに焦点を当て、それらの生成・受容機構について解析した。その結果、脂肪酸や植物由来化合物が病態性アディポサイトカインの生成、分泌に遺伝子レベルで深く関与し、病態の発症や予防、改善に影響することが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

Adipocytokines from obese adipose tissue are suggested to be key players on life-related diseases and metabolic syndrome. So we studied the mechanisms of formation and secretion of adipocytokines from adipocytes. It was revealed that dietary derived fatty acids and some plant compounds effects on the formation and secretion of adipocytokines from adipocytes through the transcriptional regulation of gene.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2008年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
2009年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
年度			
年度			
総計	15,400,000	4,620,000	20,020,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：メタボリックシンドローム，肥満，脂肪細胞，サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

食事脂肪により惹起される生活習慣病誘発性化学因子の発現調節および情報受容機構は未だ解明されていない重要な問題である。

『脂肪を摂取するとなぜ生活習慣病を誘発しやすいのか』といった一般に知られている現象に対してさえも未だ現代の食品・栄養学は本質的な回答を持ち得ていない。近年、脂肪摂取に伴い生成・分泌される脂肪細胞由来の化学因子として TNF- α やアディポネク

チン、MCP-1（マクロファージ遊走タンパク質-1）などの各種サイトカイン・ケモカイン（特にアディポサイトカインと総称されている）が、糖尿病や動脈硬化症などの生活習慣病発症、さらにはメタボリックシンドローム発症における鍵因子であることが指摘されている。我々は、それらアディポサイトカインの生成・分泌の制御およびそれらの受容機能が病態発症上極めて重要な位置づけにあり、特に食事脂肪によって直接的、間接的に強く影響を受けることから食品・栄養学上極めて重要な研究対象ではないかとの考えに至った。また、我々は、脂肪摂取に伴い小腸から分泌されるリポタンパク質等が脂肪標的細胞の生理機能を制御することを予備的に見出した。即ち、腸-脂肪標的細胞連関係（The gut-fat target cells axis）の存在である。腸は脳に匹敵するほどの多様なシグナルを局所および全身性に発信していることは周知の事実である。これらの点からアディポサイトカインの機能発現における食事性の情報伝達共役因子の存在とその重要性について着想に至った。

2. 研究の目的

我々は、これまでに各種アディポサイトカインの生成・分泌に重要である肥満すなわち白色脂肪組織の過形成には、長鎖脂肪酸がリガンドとなり核内受容体 PPARs とその関連コアクチベータ、CBP および p300 が主因子として遺伝子発現を転写レベルで制御し、さらに種々の栄養素や食品成分によってその転写調節機能が多面的に修飾を受けることを世界に先駆け見いだしてきた (J. Biol. Chem. (2002): Proc. Natl. Acad. Sci. (2003): FEBS Lett. (2003))。また、肥満状態でケモカイン (MCP-1 など) が脂肪組織で特異的に増強されマクロファージの活性化を介して炎症反応を惹起することにより病態発症を増悪化することなども明らかにしてきた (Atherosclerosis (2004): Int. J. Obesity (2006): Obesity (2006))。

従って、本研究では、生活習慣病と深く関連することが予測されているにも関わらず、食品生理・生化学的にはほとんど解明されていない脂肪細胞由来のアディポサイトカインの生成・受容機構のうち、特にいわゆる善玉アディポサイトカインであるアディポネクチンおよび悪玉アディポサイトカインである TNF- α 、MCP-1 などに焦点を当て (本報告書においては病態性アディポサイトカインと名記)、それらの生成・受容機構について下記の4点について期間内に明らかにすることを目的とした。

(1) 食事脂肪の標的臓器・細胞において、病態性アディポサイトカインのシグナル生成とその受容体の発現制御は基本的にどのような関係になっているのか。

(2) 上記シグナル生成・受容機構は食事由来の因子 (食事性情報共役因子) により直接的および間接的に修飾を受けるのか。

(3) 病態性アディポサイトカインの細胞内シグナル伝達系や他の情報伝達系とのクロストークによる多重制御はどのようなようになっているのか。

(4) 食品成分によって病態性アディポサイトカインの機能発現は制御が可能か。

3. 研究の方法

(1) 食事脂肪の標的臓器・細胞における病態性アディポサイトカインの生成とその受容体の発現制御機構の解析

本研究においては、まず食事脂肪の標的臓器・細胞であるマクロファージ、肝臓および脂肪組織において各種脂肪酸によるサイトカイン・ケモカインの生成機構について系統的に検討するとともにその発現制御機構について分子細胞生物学的に解析を行なった。さらに申請者らは、*in vitro* 系において食事脂肪の標的臓器・細胞であるマクロファージ、肝臓および脂肪組織についてそれらの代表的な培養細胞系、肝臓: HepG2 細胞、マクロファージ: THP-1、Raw264.7、脂肪細胞: 3T3-L1, 10T1/2 などを用いて蛍光タイムラプスイメージング法による細胞活動評価系や RNAi による特異的遺伝子破壊法など先端的な遺伝子工学的手法を駆使することによってサイトカイン・ケモカインの発現制御とそれらの受容機構を分子レベルで系統的に明らかにした。

また、*in vivo* 系においては、遺伝性肥満マウス等を用いて定常的なサイトカイン・ケモカインの発現制御とそれらの受容分子について解析するとともに摂食行動などについても検討した。

(2) 病態性アディポサイトカイン生成・受容機構の食事由来因子 (食事性共役因子) による直接的および間接的修飾機構の解明

動脈硬化病巣形成においてはマクロファージの泡沫化に伴うサイトカイン・ケモカインの生成・分泌が極めて重要な役割を担っていることは、広く知られている。しかしながら高脂血漿状態が本病態をはじめとする生

活習慣病の発症を特に増悪化するにもかかわらず、その機構は未だ明らかではない。従って、本研究では脂肪の標的臓器・細胞において、病態性アディポサイトカインの生成・分泌を促す食事由来の直接的および間接的因子（食事性共役因子と総称）、さらには分泌された病態性アディポサイトカインを受容する機構に関与する食事性共役因子について明らかにした。

本研究では、マクロファージ、肝臓および脂肪組織の各培養細胞を用いて細胞生化学的手法により検討した。われわれは、脂肪摂取に伴い小腸から分泌されるリポタンパク質等が脂肪標的細胞の生理機能を制御することを予備的に見いだしていることから、特に脂肪吸収時の消化管シグナルを食事性共役因子として解析を行なった。

4. 研究成果

高脂血漿状態が動脈硬化症などの生活習慣病の発症を特に増悪化するにもかかわらず、その機構は未だ明らかではない。また、脂肪組織や肝臓では脂肪の過重な負荷が、代謝状態を悪化させ生活習慣病発症のリスクを著明に増大させることが知られているにもかかわらず、その機構は未だ明らかでない。

本研究では、これらの食事脂肪の標的臓器・細胞における病態発症リスクの増大には、それらの臓器・細胞において食事脂肪が病態発症のリスクを増大あるいは減少させる化学因子の生成を変化させるためである、と考えた。化学因子としては、臓器間や細胞相互間で作用するサイトカインやケモカインが有力な候補として考えられた。

本研究では脂肪酸の標的臓器・細胞において、このようなシグナル素子としての脂肪酸を受容し、サイトカイン・ケモカインの生成・分泌を促す細胞内情報伝達システムやフィードバック調節など微細な制御機構に関わる情報伝達システム間のクロストークについて脂肪酸の標的臓器・細胞であるマクロファージおよび脂肪組織において細胞生化学的手法を用いて検討した。

その結果、脂肪摂取や肥満状態により制御されるアディポネクチンや新規 CC ケモカインであるマクロファージ遊走因子 1 (MCP-1) の生成・分泌が脂質代謝およびエネルギー代謝不全に関連した生活習慣病、特に動脈硬化病巣の進展に関与するメタボリックシンドロームの発症に重要であることを明らかにした (図)。

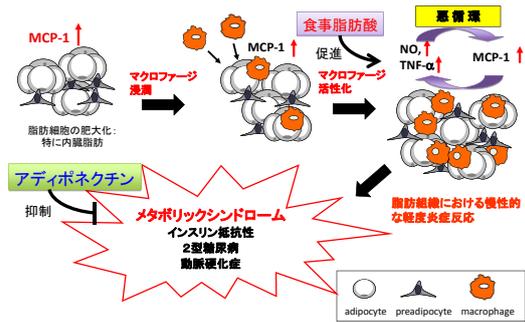


図
メタボリックシンドローム発症における病態性アディポサイトカインの機能発現を制御する食事性共役因子の関与機構の概念図

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 9 件)

① Uemura T et al.
(13 名, 代表者: 13 番目, 分担者: 2 番目)
Diosgenin present in fenugreek improves glucose metabolism by promoting adipocyte differentiation and inhibiting inflammation in adipose tissues.
Mol. Nutr. Food Res. 査読有 in press.

② Goto T et al.
(4 名, 代表者: 4 番目, 分担者: 2 番目)
Various terpenoids derived from herbal and dietary plants function as PPAR modulators and regulate carbohydrate and lipid metabolism.
PPAR Research 査読有 in press.

③ Fujitani Y et al.
(7 名, 代表者: 7 番目)
Pronounced adipogenesis and increased insulin sensitivity caused by overproduction of prostaglandin D2 in vivo.
FEBS J. 査読有 277(2010)410-419

④ Ando C et al.
(7 名, 代表者: 7 番目, 分担者: 3 番目)
Luteolin, a food-derived flavonoid, inhibits adipocyte-dependent activation of macrophages in adipose tissues.
FEBS Lett. 査読有 283(2009)3649-3654

⑤ Takahashi N et al.
(9名, 代表者: 12番目, 分担者: 5番目)
Auraptene, a citrus fruit compound, regulates gene expression as a PPARalpha agonist in HepG2 hepatocytes. BioFactors
査読有 33(2008)25-32

⑥ Kim C-S et al.
(7名, 代表者: 5番目)
Visceral fat accumulation causes the atrophy of mesenteric lymph nodes in obese mice fed a high-fat diet. Obesity
査読有 16(2008)1261-1269

⑦ Kang M-S et al.
(9名, 代表者: 9番目)
Dehydroabietic acid, a phytochemical, acts as ligand for PPARs in macrophages and adipocytes to regulate inflammation. BBRC.
査読有 369(2008)333-338

⑧ Kuroyanagi K et al.
(11名, 代表者: 11番目, 分担者: 4番目)
Citrus auraptene acts as an agonist for PPARs and enhances adiponectin production and MCP-1 reduction in 3T3-L1 adipocytes. BBRC. 査読有 366(2008)9219-225

⑨ Hirai S et al.
(8名, 代表者: 8番目)
Inhibitory effect of naringenin chalcone on inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. Life Sci. 査読有 81(2007)1272-1279

[学会発表] (計4件)

①西村 加奈子
Luteolin, a food-derived flavonoid, suppresses adipocyte-dependent activation of macrophages by inhibition JNK activation.
14th International Congress of Endocrinology(ICE 2010)
2010年3月28日 京都市京都国際会館

②林 珊
オーラプテンが肥満に伴う脂肪組織の炎症反応に及ぼす影響
第30回日本肥満学会
2010年10月10日 静岡県浜松市アクトシティ浜松

③千田 真里
オーラプテン摂取により、肥満・糖尿病モデ

ルマウスの糖・脂質代謝は改善される
第30回日本肥満学会
2010年10月10日 静岡県浜松市アクトシティ浜松

④河田 照雄
メタボリックシンドロームの発症機構と予防
第62回日本栄養・食糧学会大会
2008年5月3日 埼玉県板戸市

6. 研究組織

(1)研究代表者

河田 照雄 (KAWADA TERUO)
京都大学・大学院農学研究科・教授
研究者番号: 10177701

(2)研究分担者

平井 静 (HIRAI SHIZUKA)
京都大学・大学院農学研究科・産学連携研究員
研究者番号: 90432343

(3)連携研究者

()

研究者番号: