

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11591

研究課題名(和文)機能性食品に注目したHDLの栄養学的代謝制御

研究課題名(英文)Nutritional Metabolic Regulation of HDL Focusing on Functional Foods

研究代表者

呂 銳 (LU, RUI)

中部大学・応用生物学部・准教授

研究者番号：80381862

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)：本研究の目的は食品中の機能性栄養分子がABCA1/ABCG1発現・活性制御とHDL代謝の栄養学的制御に関与する機構を解明することである。研究実績は 柑橘類ポリメトキシフラボノイドであるシネセチンは、AMPKの活性化を促進し、その下流にあるLXR の発現を上昇させ、ABCA1/ABCG1の転写を促進し、HDL産生促進に繋がることが示唆された。 四川とチベットに伝わる伝統的な後発酵(ST)の脂質代謝および動脈硬化に及ぼす影響について検討した。STは、AMPKの活性化により、血漿中のHDLを増加させ、血漿中のトリグリセリドを減少させ、アテローム性動脈硬化症を減少させることがわかりました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、HDL必須産生因子ABCA1の発現制御の詳細な分子機構を解明し、世界のHDL研究拠点として研究成果を挙げてきた。本研究は、こうした独創的研究成果を生かし、食品中の既知の有機・無機栄養因子や未知の栄養因子の血漿HDL代謝などの脂質代謝の栄養学的調節機構と動脈硬化発症や抑制への関与を解明し、生活習慣病の予防治療に役立つ食品の開発に繋いでゆきたい。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to elucidate the mechanisms by which functional ingredient in foods are involved in the regulation of ABCA1/ABCG1 expression/activity and in the nutritional regulation of HDL metabolism. Regulation of ABCA1/G1 and cell cholesterol release by these factors were investigated. (1) Tangeretin(, a citrus polymethoxylated flavon, promotes AMPK phosphorylation, and upregulates the expression of its downstream LXR , which in turn promotes ABCA1/ABCG1 transcription, leading to the promotion of HDL production. (2) Sichuan dark tea (ST), is a traditional fermented Chinese tea found in Sichuan and Tibet and claimed for beneficial effects against lifestyle-related metabolic disorders. We examined the effects of ST on lipid metabolism and atherosclerosis. ST increases plasma HDL and reduces plasma triglyceride to decrease atherosclerosis through AMPK activation. Further study is required to identify specific components for the effects of this tea preparation.

研究分野：生化学、分子生物学

キーワード：ABCA1 HDL functional ingredient

1. 研究の背景

食とは、生命の維持に必要なエネルギー獲得と生体構築分子の部品交換のため必要な材料を、栄養素として摂取する営みである。日本の栄養環境は第二次大戦後に急激な欧米化が進み、1970年代の安定期を経て1990年代から再び魚介類摂取減少と肉類摂取増加による大きな変化が起こっている。食生活を含む生活習慣の変化は衛生環境や医療技術の進歩とともに日本が世界有数の長寿国となった力である。しかし反面、高齢化による動脈硬化や癌などの生活習慣病の増加により日本人の食生活には再検討が迫られている。動脈硬化の予防には脂質やタンパク質、炭水化物などの基本的栄養摂取の量質のバランスの必要性のみでなく、食品中の生理活性因子の役割も注目されるようになった。我々は、これまで食品中の機能性成分の抗動脈硬化活性を、主として抗動脈硬化性因子 HDL 代謝制御因子の ABCA1/ABCG1 遺伝子制御機構などの面から研究してきた。本研究では、食品中の抗動脈硬化性機能性成分について、無機栄養因子、有機栄養因子、さらに未知な因子の探索による抗動脈硬化食品の総合的デザインを目指すこととする(Fig1)。

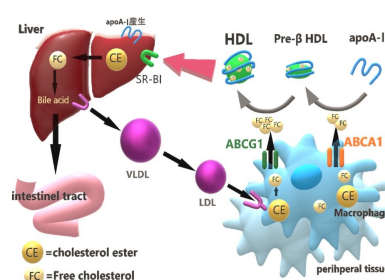


Fig1. HDL production by ABCA and ABCG1

2. 研究の目的

本研究は、食品中の有機栄養因子、無機栄養因子により HDL の代謝制御に対する栄養学的介入、抗動脈硬化作用機構を研究することを目的とし、食品中に含まれる有機栄養因子、無機栄養因子による ABCA1 を介した HDL 産生促進による動脈硬化予防、また、食品中の未知の因子による抗動脈硬化能に対する栄養学的アプローチに着目した。

3. 研究の方法

マウスマクロファージ細胞株細胞 J774.1 を用いた。HDL 産生に関連する遺伝子の発現を Real time PCR と Western Blot 法により検討した。また蛍光標識したコレステロールを用い細胞のコレステロール排出能を測定した。

4. 研究の結果

(1) 柑橘類ポリメキシフラボノイドノビレチンの類似体タンゲレチンとシネセチンがノビレチンと同様に ABCA1 の発現上昇、及びコレステロール放出能上昇を介して HDL 産生を促進させることを解明した。柑橘類ポリメキシフラボノイドタンゲレチンは AMPK の活性化を介して ABCA1 の発現及びコレステロール放出能の増加を促すことによって HDL 産生を促進させること

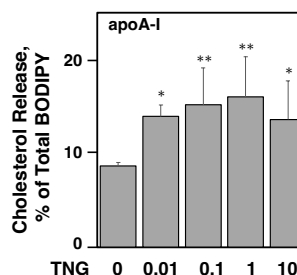


Fig2. Effects of TNG on the release of cellular cholesterol

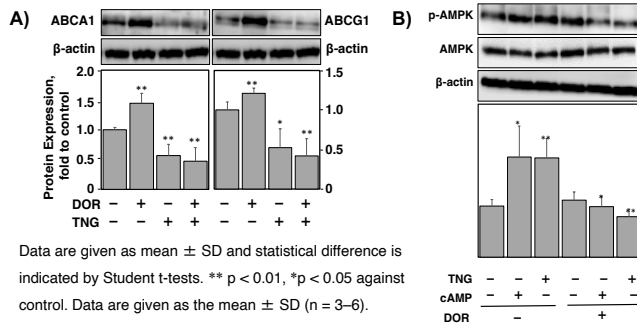


Fig3. Effects of AMPK inhibitor on the benefit of TNG

を明らかにし、更にそれは、ABCA1の上流にある核内受容体 PPAR γ と LXR α が互いの活性化促進をプロパゲーションさせるループを構築している可能性を示してきた (Fig 2, Fig 3)。

(2) 四川省の後発酵茶蔵茶は AMPK を介して脂質代謝に影響を与え、アテローム性動脈硬化症の発症に対して抑制的な影響を与えることを証明した(Front Nutr 24 November 2022)。ただし、茶抽出物の HPLC 分析では、カフェインとカテキンのうち、これらの効果をもたらす特定の成分を特定することができなかった。これらを踏まえ、今後は ABCA1 の発現上昇を介した HDL 産生促進効果のある食品由来機能性成分の探索、その分子機序を明らかにしていきたい(Fig4, Fig5, Fig6)。

Plasma Parameters		High Fat				
		C	Water	ST	PT	GT
HDL-C (mg/dl)	HDL-C	44.9 ± 6.4	30.3 ± 4.6	35.9 ± 4.6*	39.6 ± 6.0*	32.3 ± 2.1
	nonHDL-C	22.8 ± 5.6	50.0 ± 13.5	63.9 ± 15.6*	71.4 ± 19.8*	69.6 ± 14.3*
TG		71.0 ± 18.7	51.6 ± 17.8	36.0 ± 6.5*	52.0 ± 12.8	50.5 ± 10.6
nonHDL-C/HDL-C		0.44 ± 0.07	1.56 ± 0.33	1.91 ± 0.51	1.96 ± 0.66	2.31 ± 0.61*
TG/HDL-C		1.37 ± 0.33	1.58 ± 0.40	1.07 ± 0.16*	1.46 ± 0.49	1.68 ± 0.50
BG		102.5 ± 15.5	131.4 ± 21.8	111.3 ± 14.0*	111.1 ± 8.2*	132.5 ± 18.3

Fig4. Effect of Tea on Serum Lipid

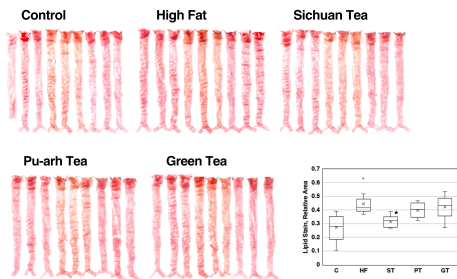


Fig5. Effect of Tea on Lipid Deposition in Aorta.

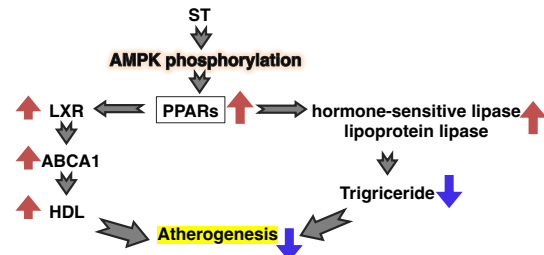


FIG6. Summary of the AMPK-PPAR-LXR pathway for transcriptional activation demonstrated in this study.

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 Rui Lu, Takahiro Ishikawa, Mamoru Tanaka, Tomoe Tsuboi, Shinji Yokoyama	4. 巻 28
2. 論文標題 Zinc Increases ABCA1 by Attenuating Its Clearance Through the Modulation of Calmodulin Activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 261-270
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.55384	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7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 呂銳、杉本拓海、坪井知恵、関川達志、田中守、呂曉華、横山信治
2. 発表標題 摂餌誘導性動脈硬化モデルにおける四川黒茶の脂質代謝とアテローム性動脈硬化症に対する効果
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rui Lu, Takumi Sugimoto, Tomoe Tsuboi, Tatsushi Sekikawa, Mamoru Tanaka ¹ , Xiaohua, Shinji Yokoyama
2. 発表標題 Sichuan Dark Tea improves Lipid Metabolism and Prevents Atherosclerosis in Diet-Induced Atherosclerosis Model Rats.
3. 学会等名 ISA2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坪井知恵、呂銳、米澤貴之、渡辺章夫、禹濟泰、堂前純子、横山信治
2. 発表標題 柑橘類果皮由来機能性成分ノビレチンのHDL産生促進の分子機構
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 呂 銳
2. 発表標題 食品中の無機栄養因子亜鉛がABCA1発現や活性及びHDL産生を制御する分子機構
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坪井 知恵
2. 発表標題 柑橘類果皮由来タンゲレチンによるABCA1・ABCG1活性制御
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 呂 銳
2. 発表標題 Zinc Attenuates ABCA1 Clearance by Modulating Calmodulin Activity to Increase HDL Biogenesis in Mouse Macrophage
3. 学会等名 第62回日本脂質生化学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 花田 桃子
2. 発表標題 ポリメトキシフラボノイドのHDL産生促進メカニズム
3. 学会等名 第4回ノビレチン研究会
4. 発表年 2020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
研究分担者	田中 守 (Tanaka Mamoru) (00612350)	中部大学・応用生物学部・講師 (33910)	
研究分担者	横山 信治 (Yokoyama Shinji) (10142192)	中部大学・生物機能開発研究所・客員教授 (33910)	
研究分担者	堂前 純子 (Domae Sumiko) (70227700)	中部大学・応用生物学部・教授 (33910)	

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