

令和 5 年 4 月 12 日現在

機関番号：36301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16018

研究課題名(和文) シンナモイル誘導体のペーリュ化誘導過程におけるSIRT1活性化機構の解明

研究課題名(英文) Study on the mechanism of SIRT1 activation by cinnamoyl derivatives in beige adipogenesis

研究代表者

澤本 篤志 (Sawamoto, Atsushi)

松山大学・薬学部・准教授

研究者番号：70760388

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：習慣的なコーヒー摂取は2型糖尿病の発症リスクを低減させるが、この効果を発揮するコーヒー成分やそのメカニズムについては不明な点が多い。本研究では、コーヒー成分のシンナモイル誘導体“N-Caffeoyltryptophan (NCT)”がMEK/ERKシグナル伝達経路の活性化およびSIRT1の機能を介して脂肪細胞の分化とグルコース取込みを促進し、耐糖能を改善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

飽食時代を迎え、肥満者・2型糖尿病患者の増加が国際的に問題視されている。近年、習慣的なコーヒー摂取による2型糖尿病発症リスク低減効果が多く報告されており、健康増進や創薬の観点から、多くの研究者の注目を集めている。しかし、この効果を発揮する主たるコーヒー成分やメカニズムについては不明な点が多く、コーヒー摂取による抗肥満・2型糖尿病予防効果の“真”のメカニズムの解明が望まれている。

研究成果の概要(英文)：Coffee consumption has been shown to reduce the risk of developing type 2 diabetes mellitus (T2DM) in humans; however, the exact mechanism is not completely understood. Here, we demonstrate that N-caffeoyltryptophan (NCT), an ingredient of coffee, enhances adipogenic differentiation and promotes glucose uptake into adipocytes. NCT might contribute to the reduction in postprandial glycemia and a subsequent reduction in onset risk for T2DM.

研究分野：薬理学

キーワード：シンナモイル誘導体 ペーリュ脂肪細胞 SIRT1 肥満

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

飽食時代を迎え、肥満者・2型糖尿病患者の増加が国際的に問題視されている。近年、エネルギー貯蔵型の白色脂肪細胞をエネルギー消費型のベージュ脂肪細胞へ分化転換(ベージュ化)させることによって、太りにくい身体を取得したり、肥満を効率的に解消したりするような“薬”の開発に期待が寄せられている。申請者はこれまでに、コーヒー成分のシナモイル誘導体“N-Caffeoyltryptophan (NCT)”が脂肪前駆細胞の長寿遺伝子(SIRT1)を活性化し、ベージュ化を促進するという現象を発見している。この新知見は、NCTが肥満を駆逐する“薬”となる可能性を示唆するものであったが、NCTのSIRT1活性化機構については不明な点が多い。本研究課題では、脂肪前駆細胞におけるNCTのSIRT1活性化機構を細胞・個体レベルで解明し、ベージュ化促進作用との関連性を探る。

2. 研究の目的

本研究では、コーヒー摂取による抗肥満・2型糖尿病予防効果の“真”のメカニズムの解明を目的として、脂肪前駆細胞におけるNCTのSIRT1活性化機構、脂肪前駆細胞におけるSIRT1活性化とベージュ化誘導との関連性について細胞レベルで解明する。また、NCTの抗肥満・糖尿病予防効果について個体レベル(マウス)で評価する。

3. 研究の方法

C57BL/6J(雄性,7週齢)の鼠径部皮下脂肪組織から採取した間質血管細胞を初代培養脂肪前駆細胞とした。3T3-L1脂肪前駆細胞および初代培養脂肪前駆細胞を脂肪細胞へと分化させた。脂肪細胞への分化過程においてNTP処理を行い、脂肪蓄積量、細胞内へのグルコース取込み能、脂肪細胞の分化制御因子および細胞内シグナル伝達物質に対する影響についてリアルタイムPCR法、ウエスタンブロット法、RNA干渉法などの生化学的手法を用いて解析した。マウスにNCT(30mg/kg)を7日間腹腔内投与し、体重変化の評価および経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)による耐糖能の評価を行った。

4. 研究成果

SIRT1活性は核-細胞質間輸送により制御される(Tanno et al., 2006)。このことから、3T3-L1細胞の分化初期段階において、NCTがSIRT1細胞内局在に及ぼす影響について調べた。その結果、NCTは分化初期段階において核および細胞質のSIRT1発現量に影響しなかった。また、NCTはSIRT1の核-細胞質間輸送に関与するPI3K/AktおよびcAMP/PKAシグナル伝達に影響しなかった。以上の結果より、NCTによるSIRT1活性化作用はSIRT1細胞内局在の変化に起因するものではないことが示唆された。

NCTの処理によって、3T3-L1細胞および初代培養脂肪前駆細胞から成熟脂肪細胞への分化の促進、脂肪蓄積の増加、グルコース取込み能の亢進が認められたが、これらの効果はMEK1/2阻害剤U0126によって阻害された(Fig. 1 and 2)。また、NCTによる分化制御因子(PPAR)の発現誘導作用はSIRT1-siRNA導入細胞では認められなかった。OGTTの結果、NCT投与群では対照群に比べて耐糖能が改善した(Fig. 3)。以上の結果より、NCTは脂肪細胞の分化とグルコース取込みを促進することにより、耐糖能を改善する可能性が示唆された。これは、NCTがMEK/ERKシグナル伝達およびSIRT1を介して、脂肪細胞のエネルギー貯蔵能を亢進させることに起因するものと考えられた。一方、本研究では、NCTによるMEK/ERKシグナル伝達経路の活性化がSIRT1の活性化およびベージュ化に与える影響の解明には至らなかった。

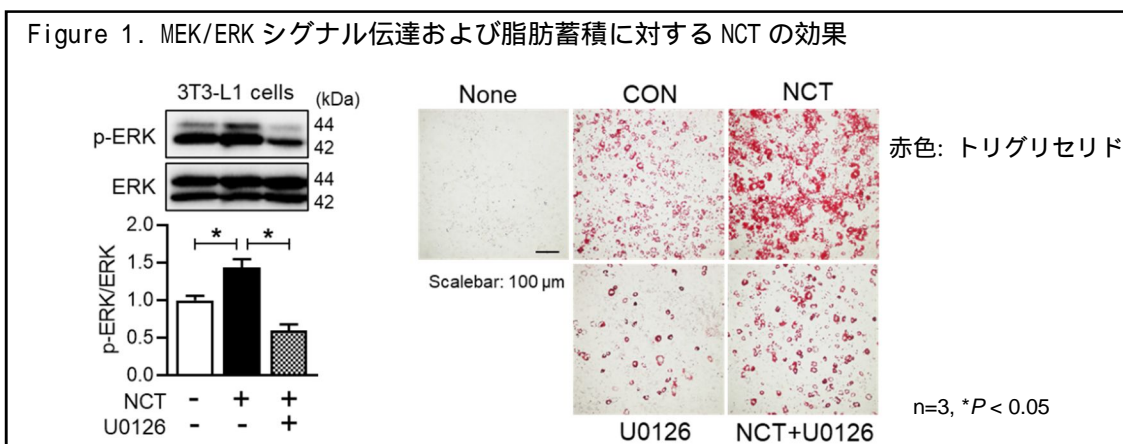
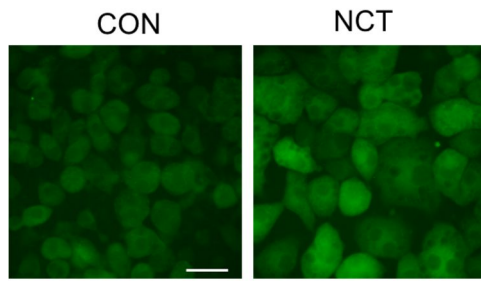
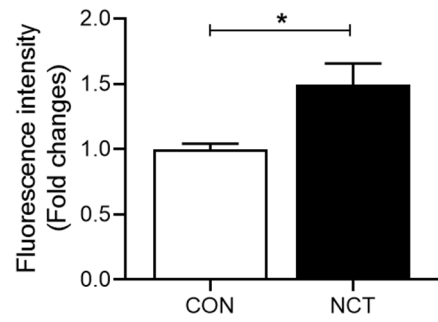


Figure 2. 脂肪脂肪の糖取り込み能に対する NCT の効果



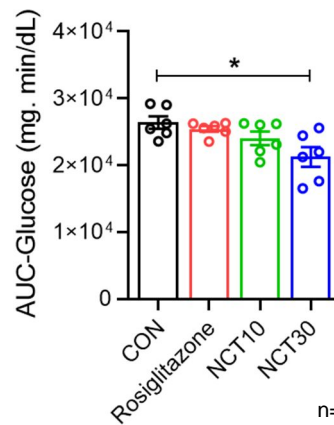
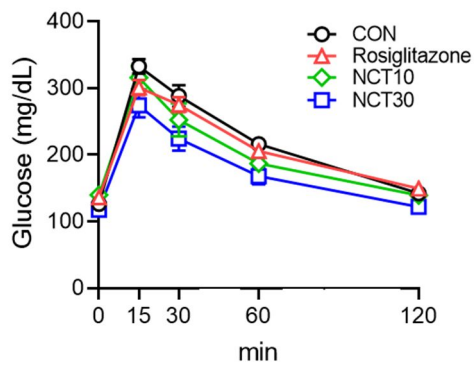
Scalebar: 30 μ m

緑色: 蛍光標識グルコース誘導体



n=3, * $P < 0.05$

Figure 3. マウス耐糖能に対する NCT の効果



n=5-6, * $P < 0.05$

引用文献

Tanno, M., Sakamoto, J., Miura, T., Shimamoto, K., Horio, Y. (2007).

Nucleocytoplasmic shuttling of the NAD⁺-dependent histone deacetylase SIRT1.

Journal of Biological Chemistry, 282(9), 6823-6832.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Atsushi Sawamoto, Kiko Doi, Yoshiaki Amakura, Masayuki Nakanishi, Satoshi Okuyama, Mitsunari Nakajima.	4. 巻 1867 (2)
2. 論文標題 N-Caffeoyltryptophan enhances adipogenic differentiation in preadipocytes and improves glucose tolerance in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 130277
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbagen.2022.130277.	査読の有無 無
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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 澤本篤志, 土居紀子, 中西雅之, 天倉吉章, 奥山聡, 中島光業
2. 発表標題 N-Caffeoyltryptophanは脂肪細胞のエネルギー貯蔵能を亢進する
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会（札幌）
4. 発表年 2022年～2023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
---------	---------