

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：24302

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19680

研究課題名（和文）皮下脂肪の糖代謝を高めるメカニズムおよび栄養学的手法の解明

研究課題名（英文）Validation of mechanism and nutritional methods to improve glucose metabolism in subcutaneous adipose tissue

研究代表者

谷口 祐一（Taniguchi, Hirokazu）

京都府立大学・生命環境科学研究科・講師

研究者番号：00782757

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）：本課題では、栄養学的手法による熱産生ホルモンFibroblast Growth Factor 21（FGF21）の分泌促進が、皮下脂肪の褐色化により糖代謝を高める効果を検証した。まず、動物実験で高スクロース食によるFGF21分泌効果を調べたところ、脂肪組織の褐色化は誘導されず、むしろ糖代謝は低下する傾向を確認した。次に、ヒトを対象としてフルクトース摂取によるFGF21分泌の促進作用を確認したが、フルクトース摂取は脂肪組織を褐色化させず、糖代謝指標にも影響を及ぼさなかった。従って、食事により分泌されるFGF21は、脂肪組織の褐色化や糖代謝の制御に直接関与していないと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、脂肪組織の褐色化を促進し、糖代謝の向上や抗肥満作用に働く熱産生ホルモンが関心を集めている一方で、熱産生ホルモンがヒトの代謝に及ぼす影響は十分に検証されていない。本研究は、果糖摂取により分泌促進が認められているFibroblast Growth Factor 21（FGF21）に着目し、その生理作用の解明に努めたが、結果としてFGF21によるヒトの脂肪組織および糖代謝へ影響は認められなかった。今後、本研究と同様的手法を用いて、他の新規内分泌因子と代謝機能との関連性を検証することにより、真に健康増進や疾病予防に役立つ因子の解明につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：This study examined the effects of fibroblast growth factor 21 (FGF21), which is a thermogenic hormone, on subcutaneous adipose tissue using nutritional approaches. In animal studies, high-sucrose diet-induced FGF21 secretion did not enhance thermogenesis in subcutaneous fat, and had higher plasma glucose levels. Interventional human studies revealed that although fructose intake increased plasma FGF21 levels, the increased thermogenic hormone was not associated with adipose tissue thermogenesis. The results suggest that dietary-induced FGF21 secretion does not link to adipose tissue thermogenesis and glucose homeostasis.

研究分野：健康科学

キーワード：褐色脂肪 熱産生ホルモン 皮下脂肪 FGF21

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

皮下脂肪を切除したマウスや、皮下脂肪におけるインスリン感受性が低いヒトにおいて、皮下脂肪に取り込まれないエネルギーが、肝内脂肪などの異所性脂肪として蓄積され、インスリン抵抗性につながる事が報告されている (Cox-York K et al. 2014 および Sugimoto D et al. 2019)。従って、糖代謝不全を予防・改善するためには、皮下脂肪組織における糖代謝を高めるメカニズムおよび手法について知見を得ていかなければならない。

申請者は肝臓から分泌され、脂肪組織の糖取り込みを高める内分泌因子“Fibroblast growth factor 21 (FGF21)”の抵抗性が、異所性脂肪の蓄積につながることを検証してきた。これまでに、インスリン抵抗性と同等に安静時の高い血中 FGF21 濃度を示す、FGF21 作用の減弱した FGF21 抵抗性が、広い内臓脂肪面積および肝内脂肪蓄積と関係することを報告している (Taniguchi H et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014 and 2016)。また FGF21 抵抗性を示す肥満マウスと比べて、肝機能を高めるために大豆たんぱく質を与えたマウスでは、血中 FGF21 濃度は低い値を示し、内臓脂肪および肝内脂肪蓄積が抑制されることを明らかとしている (Taniguchi H et al. J Nutr Sci Vitaminol. 2019)。

これらの結果から申請者は、FGF21 抵抗性が皮下脂肪における糖代謝を低下させ、異所性脂肪蓄積につながることを、FGF21 抵抗性の改善や、FGF21 分泌促進を介して糖取り込みを促進させることで、皮下脂肪の糖代謝を高めることができるのではないかと着想した。

2. 研究の目的

本研究は、FGF21 抵抗性の改善が皮下脂肪の糖代謝を高める効果について検証することで、皮下脂肪をターゲットとした、新たな糖代謝不全の予防・改善につながる栄養学的手法を明らかにすることを目的とした。

本研究目的の達成のために、まずは FGF21 抵抗性が皮下脂肪の糖取り込みを阻害することを検証し、次に FGF21 抵抗性の改善や、FGF21 分泌促進を介して糖取り込みを促進させる食品が、糖代謝能の亢進につながるかどうかを検証した。

3. 研究の方法

本研究は、FGF21 抵抗性の改善による糖代謝への影響と、肝機能を高めるもしくは FGF21 分泌を促進する食品が持つ機能性を明らかにするために、実験動物を用いたメカニズムの検証に加えて、ヒトを対象とした食事介入試験を実施した。

(1) FGF21 抵抗性と皮下脂肪の糖代謝能との関連性の検証

実験動物を用いて、FGF21 抵抗性が皮下脂肪の糖取り込みを低下させる作用について検証を行った。まず高脂肪・高スクロース食により FGF21 抵抗性を誘発した肥満ラットと、大豆たんぱく質を摂餌させ FGF21 抵抗性を抑制したラットの両群に 2-デオキシグルコースを経口投与し、45 分後に解剖を行い皮下脂肪の 2-デオキシグルコース含量を検出することで、皮下脂肪の糖取り込み能を評価した。また血中 FGF21 濃度の分泌動態と FGF21 抵抗性との関連性を検証するために、6 時間ごと (暗期 2 回、明期 2 回) に尾部採血を実施し、血中 FGF21 濃度を定量した。

次に、肥満により FGF21 抵抗性を呈したラットに対する高スクロース食が、FGF21 抵抗性および糖代謝能に及ぼす影響を検証した。高脂肪食による肥満誘導期間後、高スクロース食群と対照群 (高スターチ食群) に群分けを行い、給餌期間後に採血ならびに解剖を行った。血中の糖・脂質代謝指標および肝機能指標を測定し、肝臓および褐色脂肪における FGF21 および糖代謝と関連する遺伝子発現量をリアルタイム PCR 法により評価した。

最後に、大豆たんぱく質摂餌による FGF21 抵抗性の抑制作用が、高スクロース食による FGF21 および糖代謝へ及ぼす影響について検証した。高脂肪食による肥満誘導期間後、高スターチ食群、高スクロース食群、大豆たんぱく質・高スクロース食群の 3 群に群分けした。給餌期間後、採血ならびに解剖を行い、血中の生化学的指標ならびに肝臓および褐色脂肪における遺伝子発現量を定量した。

(2) FGF21 分泌を高める食品が皮下脂肪の糖代謝を高める効果の検証

果糖摂取による FGF21 分泌促進が、ヒトの皮下脂肪組織における褐色化作用および糖代謝能に及ぼす影響を検証した。まず単回摂取による作用を検証するために、健常な若年男性 14 名 (20 ~ 24 歳) を対象として、果糖溶液 (果糖 30 g 含有) および飲料水を摂取させるランダム化クロスオーバー比較試験を行った。各測定日において、褐色脂肪活性および体組成を測定し、採血により血漿を採取した。褐色脂肪活性は先行研究と同様に、寒冷暴露条件下において、褐色脂肪組織が存在する鎖骨上窩領域の皮膚温度をサーモグラフィーで測定し、胸部対照領域との温度差を求めることで評価した。

次に、果糖の短期間摂取による影響を評価するため、健常な若年男性 21 名 (19 ~ 24 歳) を対象としたランダム化比較試験を実施した。被験者を、果糖溶液を摂取する果糖摂取群 (11 名)

と、飲料水を摂取する対照群（10名）の2群にランダムに分け、各飲料を毎朝、2週間摂取するように指示した。介入期間の前後には、絶食時における褐色脂肪活性および体組成の測定と、採血を行い、介入前後における各項目の変化量を算出した。

4. 研究成果

(1) FGF21 抵抗性と皮下脂肪の糖代謝能との関連性の検証

高脂肪・高スクロース食により FGF21 抵抗性を誘発した肥満ラットと、大豆たんぱく質を摂取させ FGF21 抵抗性を抑制したラットの両群を比較検討した結果、体重あたりの肝重量、肝脂肪量、および血漿総コレステロール濃度は、大豆たんぱく質群において有意に低値を示した ($p<0.05$)。血漿 FGF21 濃度は、両群とも暗期よりも明期で有意に高値となった一方で、大豆たんぱく質食群では、対照群と比べて夜間の血漿 FGF21 濃度が有意に低値となり ($p<0.05$)、日中の値が有意に高値を示した ($p<0.05$)。しかしながら、脂肪組織における 2-デオキシグルコースの取り込み量は、両群間に有意差を認めなかった。従って、本実験により、習慣的な大豆たんぱく質摂取は、脂肪肝および高脂血症を防ぎ、FGF21 の日内変動を高める可能性が示唆されたが、脂肪組織における糖代謝能に対する影響は認められなかった。

次に、肥満ラットに対する高スクロース食の影響を検証したところ、肝内脂肪含量は高スクロース食群と比べて、高スターチ食群において有意に低い値を示した ($p<0.05$)。また高スターチ食群で認められた絶食による血漿 FGF21 濃度の有意な増加は ($p<0.05$)、高スクロース食群で認められなかった。高スクロース食群において、肝臓および褐色脂肪における FGF21 受容体発現量が有意に低値を示し ($p<0.05$)、血漿グルコース濃度は有意に高値を示した ($p<0.05$)。これらの結果から、肥満時における高スクロース食が、肝臓および褐色脂肪における FGF21 受容体の減少を介して、肝臓の脂肪蓄積と褐色脂肪の糖代謝阻害に関連する可能性が示唆された。本研究成果は、第 60 回日本栄養・食糧学会近畿支部大会にて発表済みである。

また高スクロース食により生じた FGF21 抵抗性および糖代謝不全に対して、大豆たんぱく質摂取の影響を検証したところ、肝臓の脂肪含量は大豆たんぱく質摂取により抑制された一方で、肝臓および褐色脂肪における FGF21 受容体発現量への影響は認められなかった。従って、大豆たんぱく質摂取による脂肪肝抑制作用は、FGF21 代謝以外のメカニズムを介している可能性が考えられた。

(2) FGF21 分泌を高める食品が皮下脂肪の糖代謝を高める効果の検証

果糖を単回摂取するランダム化クロスオーバー比較試験の結果、飲料水を摂取した条件では、血漿 FGF21 濃度は摂取前において最も高い値を示し、時間経過とともに有意に低下する日内変動を示す傾向が認められた ($p<0.05$)。一方で、果糖を単回摂取した時には、摂取する前と比較して、果糖摂取から 2 時間後に有意な血漿 FGF21 濃度の増加が認められた ($p<0.05$)。しかしながら、鎖骨上窩において評価された褐色脂肪活性は、飲料水を摂取した条件と、果糖を摂取した条件との間で有意な差を示さなかった。また相関分析の結果、果糖摂取により増加した血漿 FGF21 濃度と、褐色脂肪活性との間には、有意な相関関係は認められなかった。従って、単回の果糖摂取は、FGF21 分泌の促進により FGF21 の日内変動に変化を生じさせた一方で、その一時的な血中 FGF21 分泌の増加は、褐色脂肪組織の代謝亢進につながらない可能性が示唆された。

次に果糖を毎朝、2週間摂取させたランダム化比較試験の結果、介入前後における対照群と果糖摂取群の血漿 FGF21 濃度は、ともに有意な変化を示さなかった。また介入前後における褐色脂肪活性についても、両群の値は有意な変化および差異を示さなかった。相関分析の結果、介入前後の血中 FGF21 濃度と、褐色脂肪活性との間に有意な相関関係は認められず、介入前と介入後における褐色脂肪活性は有意かつ高い正の相関関係を示した ($p<0.05$)。加えて、褐色脂肪と糖代謝との関連性を検証したところ、褐色脂肪活性は介入期間の血漿グルコース濃度の変化量と有意な負の相関関係を示した ($p<0.05$)。これらの結果から、果糖摂取により血中 FGF21 濃度の日内リズムを短期間変化させても、ヒトの褐色脂肪活性に影響を及ぼさない可能性が考えられた。また、高い褐色脂肪活性が好ましい糖代謝の変化と関連することが示唆されたことから、他の手法により褐色脂肪を活性化させる手法を検証することで、糖代謝不全を予防・改善する具体策の確立につながる可能性が考えられた。現在、本研究成果を公表するために、論文投稿の準備を進めている。

(3) まとめ

本研究ではまず、大豆たんぱく質が FGF21 抵抗性の改善に伴って脂肪組織の糖代謝を亢進させる作用を検証したが、仮説通りの結果は得られなかった。次に FGF21 分泌を促進する食品の機能性に着目し、果糖摂取による FGF21 代謝への影響が皮下脂肪を褐色化させる作用の解明に努めたが、結果として FGF21 分泌促進によるヒトの脂肪組織および糖の代謝へ影響は認められなかった。研究デザインや実施手技についての問題点は挙げられなかったことから、今後、本研究で習熟した手法を用いて、他の食品が新規内分泌因子を介して代謝機能に及ぼす影響を検証していくことにより、真に健康増進や疾病予防に役立つ知見を獲得していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 片岡晴樹、谷口祐一
2. 発表標題 肥満ラットにおける高たんぱく質・低糖質食の肥満改善および炎症抑制作用の検証
3. 学会等名 第60回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2021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
---------	---------