

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05486

研究課題名（和文）メタボローム解析を活用した脂肪細胞の褐色化に寄与する有用食品成分探索及び評価研究

研究課題名（英文）Search and evaluation study of useful food ingredients that contribute to browning of adipocytes using metabolome analysis

研究代表者

高橋 春弥（Takahashi, Haruya）

京都大学・農学研究科・助教

研究者番号：30750369

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）：研究期間全体を通じて実施したメタボローム解析及び機能解析により、脂肪細胞の分化や褐色化現象の制御に核酸関連物質の代謝制御が重要であることが明らかとなり、肥満予防に向けた脂肪細胞の機能制御に関わる重要な知見を得ることができた。また、これに関連し、食品中より肥満予防に重要な糖代謝異常改善作用を有する成分を複数特定することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂肪細胞は単に肥満の原因となるエネルギーを蓄積するだけでなく、代謝を調節する様々な因子を分泌する重要な細胞であり、生命維持に必要不可欠な存在である。脂肪細胞の発達過程や、エネルギー代謝亢進を介した肥満予防に重要な脂肪細胞の褐色化現象はまだ不明確な点が多く残されており、これらのプロセスを解明することは、肥満予防・改善方法の見出すうえで重要な知見を得ることができる。本研究において、脂肪細胞の発達や褐色化を制御する生体内成分の特定に成功すると同時に、肥満予防に重要な食品成分機能を複数明らかにした。これらの知見は、肥満治療の新たなターゲットにつながる可能性を秘めている。

研究成果の概要（英文）：Metabolomics and functional analyses conducted throughout the research period revealed that metabolic regulation of nucleic acid-related compounds is important in controlling adipocyte differentiation and browning phenomena, providing important knowledge on the regulation of adipocyte functions for obesity prevention. In addition, in relation to this, we succeeded in identifying several compounds in foods that have an effect on the improvement of glucose metabolism disorder, which is important for obesity prevention.

研究分野：食品健康機能

キーワード：メタボローム解析 食品機能 食品分析 肥満 脂肪組織

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満は種々の生活習慣病発症の根源となることから、生活習慣病を予防・治療するためには、肥満の進行を抑制することが肝要である。肥満進行を抑制する主たる方法として、生体内エネルギー消費量を底上げすることが挙げられる。通常、エネルギー消費を底上げさせるためには、運動等により熱産生を増加させることが主たる方法であるが、寒冷環境下や特定の薬剤・食品成分においては、通常エネルギー貯蔵に寄与する白色脂肪細胞が、熱産生を積極的に行う褐色様脂肪細胞に変換し(脂肪細胞の褐色化)、エネルギー消費を増加させることが可能になる。脂肪細胞の褐色化メカニズムについては先行研究により理解が深まる一方、食品科学分野への応用は不十分である。また、従来の食品成分の肥満抑制アプローチは、脂肪の燃焼・分解や吸収抑制が着目され、エネルギー消費量底上げに着目したものは研究自体が不十分な現状にある。

上述の現状に鑑みるに、「脂肪細胞の褐色化は肥満の予防・改善に重要な細胞であるにも関わらず、脂肪細胞の褐色化を促進する成分や、その作用メカニズムについては十分に理解できていない」と考え、本研究にて明らかにすべき課題として位置づけるに至った。この課題を解明することは、脂肪細胞の褐色化を促す新たな機能性食品開発につながり、生活習慣病に対する新たな予防・改善法の提起に直結する重要な知見に結びつくと考えた。

2. 研究の目的

研究代表者は、これまでの研究において、サンプル中に含まれる低分子成分を網羅的に解析する手法であるメタボローム解析を習熟しており、上述の課題に対応するため、当該解析技術を十分に活用し、脂肪細胞の褐色化を介して健康維持増進に寄与するため、脂肪細胞機能を制御する成分を見出すことを目的とした。

3. 研究の方法

脂肪細胞の褐色化現象に関する解析では、白色脂肪細胞を褐色様脂肪細胞へ変換させる薬剤処理を行った実験動物(マウス)における脂肪組織中及び血中代謝物について、メタボローム解析を行った。具体的には、各種脂肪組織(褐色脂肪組織、精巣周囲脂肪組織、鼠径部脂肪組織)中及び血中に含まれる低分子代謝物を有機溶媒により抽出し、抽出液中に含有される代謝物の超精密質量を液体クロマトグラフィー質量分析法 [Liquid Chromatography - Mass Spectrometry (LC-MS)] にて測定し、超精密質量データから、当該成分の組成式を明らかにした。次に、組成式が明らかにされた代謝物の中で、褐色化が顕著に進行することが知られている鼠径部白色脂肪組織において特に大きく変動する代謝物に着目し、構造推定が可能な MS² スペクトルや各種代謝物データベースを用いて、特定した代謝物のアノテーションを行った。

脂肪細胞の分化現象に関する解析では、多様な不死化培養脂肪細胞ラインの中で、分化の度合いが異なる3種の培養脂肪細胞ラインを選抜し、これらの細胞の分化過程で生じる代謝変動を先述したメタボローム解析を用いて解析し、分化度合いと代謝物変化量の間に相関がある代謝物を選抜し、これらの機能評価について培養脂肪細胞を用いて行った。

食品成分解析では、トマト果実抽出物に含まれる成分を予め先述したメタボローム解析を用いて検出・リスト化すると同時に、当該抽出物を HPLC 分画し、各画分について糖代謝異常改善に重要な adiponectin シグナル伝達経路活性化能の有無を評価した。

4. 研究成果

脂肪細胞の褐色化現象に関する解析では、先述した方法により複数の関与候補成分を見出した。中でも旨味成分として知られ、生体内にも広く存在する成分である inosine 5'-monophosphate (IMP) の代謝抑制が、白色脂肪細胞の褐色化を促進するというユニークな代謝制御機構を明らかにし、当該知見を論文化し成果発信するに至った (*J Biol Chem.* 298(10): 102456, 2022)。

本研究では、IMP を xanthosine monophosphate (XMP) に代謝する IMP dehydrogenase (IMPDH) の阻害剤であるミコフェノール酸 (MPA) と、ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate

mofetil, MMF) を用いて実験を行い、当該知見を得た。MMF はプロドラッグであり、分子内のエステル結合が加水分解されて 2-メルホリノエタノール部分が脱離し、MPA となって IMPDH 阻害作用を発揮する。MPA は、細胞培養モデルにおいて抗ウイルス、及び抗がん作用を有するが、生体内での有効性は限定的であると考えられている。他方、MMF は移植拒絶反応の予防のための免疫抑制剤として活用されている。今回の研究により、我々は MMF が白色脂肪組織の褐色化を誘導し、脂肪細胞の小型化に寄与することを明らかにした。これらの知見は、MMF の新たな有用性を提示するものであり、IMPDH の機能制御は、肥満関連疾患の新たな有効な治療法の可能性を開くものであることが期待される。

今回の研究で着目した IMP 以外に、adenosine が adenosine A2A 受容体を介して BAT の活性化及び白色脂肪組織の褐色化を誘導すること、また、inosine が実験マウスにおいて BAT 依存的なエネルギー消費を増大させ、白色脂肪組織の褐色化を誘導することが他の研究グループの先行研究において報告されている。プリン代謝経路上において、IMP、adenosine、inosine はそれぞれ近い位置に存在し、我々の研究で得られた知見を含め考察すると、プリン代謝経路の制御が、褐色脂肪細胞、ベージュ脂肪細胞の機能を調節する重要な場であることが考えられる。

脂肪細胞の分化現象に関する解析では、先述した方法により複数の関与候補成分を見出した。特に、細胞内メッセンジャーとして知られている生体内低分子成分である cyclic adenosine diphosphate ribose (cADPR) が脂肪細胞分化を促進させる作用を有することを新たに発見し、当該知見を論文化し成果発信するに至った (*FASEB J.* 38(1): e23391, 2024)。

cADPR は核酸関連代謝物に位置づけられ、先に述べた IMP、adenosine、inosine 等の代謝物とも比較的近い関係にあるため、脂肪細胞の分化や褐色化制御においては、核酸関連代謝物の代謝制御が重要であると考えられる。

食品成分解析では、先述した方法によりトマト果実抽出物から複数の活性分画を得ることに成功し、活性画分中に含まれる成分を解析した結果、カロテノイド類をはじめとする数多くの成分が、糖代謝異常改善に重要な adiponectin シグナル伝達経路活性化能を有する候補成分として特定されるに至り、特に、 β -carotene や lycopene はアディポネクチン受容体を介したシグナル伝達活性化能を有することを明らかにし、当該知見を論文化し成果発信するに至った (*PLoS One.* 17(7): e0267248, 2022)。

アディポネクチン受容体に作用する低分子成分としては、既に他の研究グループの先行研究において、化合物ライブラリーから AdipoRon が同定されているが、本研究において食品中に含まれる低分子天然化合物もアディポネクチン受容体を介したシグナル伝達活性化能を有することが明らかにされ、今回同定した成分以外にも多様な天然化合物がアディポネクチン受容体に作用する可能性が本研究で示されたことから、本知見は高付加価値食品創出の一助となることが期待される。

以上の研究結果より、脂肪細胞の分化・褐色化現象に関わる各種因子や、食品中から糖代謝異常改善に寄与する成分を明らかにし、これらの成果を通して、本研究目的である脂肪細胞機能を制御する成分を見出すことを達成することができた。本研究で得られた知見は、新たな機能性食品開発につながり、生活習慣病に対する新たな予防・改善法の提起に直結する重要な知見に結びつくと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takahashi Haruya, Tokura Motohiro, Kawarasaki Satoko, Nagai Hiroyuki, Iwase Mari, Nishitani Kento, Okaze Haruka, Mohri Shinsuke, Ito Tetsuro, Ara Takeshi, Jheng Huei-Fen, Nomura Wataru, Kawada Teruo, Inoue Kazuo, Goto Tsuyoshi	4. 巻 298
2. 論文標題 Metabolomics reveals inosine 5'-monophosphate is increased during mice adipocyte browning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 102456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.102456	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 -

1. 著者名 Mohri Shinsuke, Takahashi Haruya, Sakai Maiko, Waki Naoko, Takahashi Shingo, Aizawa Koichi, Sugauma Hiroyuki, Ara Takeshi, Sugawara Tatsuya, Shibata Daisuke, Matsumura Yasuki, Goto Tsuyoshi, Kawada Teruo	4. 巻 17
2. 論文標題 Integration of bioassay and non-target metabolite analysis of tomato reveals that β -carotene and lycopene activate the adiponectin signaling pathway, including AMPK phosphorylation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0267248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0267248	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 -

1. 著者名 Takahashi Haruya, Nishitani Kento, Kawarasaki Satoko, Martin Morales Agustin, Nagai Hiroyuki, Kuwata Hidetoshi, Tokura Motohiro, Okaze Haruka, Mohri Shinsuke, Ara Takeshi, Ito Tetsuro, Nomura Wataru, Jheng Huei Fen, Kawada Teruo, Inoue Kazuo, Goto Tsuyoshi	4. 巻 38
2. 論文標題 Metabolome analysis reveals that cyclic adenosine diphosphate ribose contributes to the regulation of differentiation in mice adipocyte	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e23391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202300850RR	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 5件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 高橋 春弥
2. 発表標題 LC-MSによる食品機能の可視化
3. 学会等名 日本食品分析学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾風 はるか、高橋 春弥、山田 南実、田澤 理菜、北川 学、山崎 茜、倉石 徹、伊藤 成輝、井上 和生、後藤 剛
2. 発表標題 糞抽出物が有する脂肪組織における抗炎症作用に関する研究
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会近畿支部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahashi Haruya
2. 発表標題 Visualization of food function using LC-MS
3. 学会等名 22nd IUNS-ICN（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 春弥
2. 発表標題 データサイエンスに基づく質量分析データと食品健康機能性評価との融合
3. 学会等名 第18回高付加価値食品開発のためのフォーラム（日本食品・機械研究会）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 春弥、後藤 剛
2. 発表標題 質量分析データを活用した新たな健康機能解析手法の開拓
3. 学会等名 質量分析討論会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 毛利 晋輔、真鍋 祐樹、高橋 春弥、後藤 剛、菅原 達也
2. 発表標題 マクロファージと脂肪細胞の間で生じる炎症を標的とした出汁に含まれる抗炎症成分の探索
3. 学会等名 日本食品分析学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takahashi Haruya
2. 発表標題 Approach for Health Function Analysis Based on Mass Spectrometry Data
3. 学会等名 IUFoST-Japan（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 高橋 春弥	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本食品機械研究会	5. 総ページ数 7
3. 書名 食品加工技術 - データサイエンスに基づく質量分析データと 食品健康機能性評価との融合 -	

1. 著者名 高橋 春弥、後藤 剛	4. 発行年 2023年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 8
3. 書名 バイオインダストリー特集	

〔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	後藤 剛 (Goto Tsuyoshi) (10550311)	京都大学・農学研究科・准教授 (14301)	
研究分担者	櫻井 望 (Sakurai Nozomu) (30392286)	公益財団法人かずさDNA研究所・先端研究開発部・チーム長 (82508)	

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