

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K17817

研究課題名（和文）脂肪細胞のヘム代謝の変動がミトコンドリア機能に及ぼす影響の解明

研究課題名（英文）Heme metabolism and mitochondrial function on adipose tissue

研究代表者

伊美 友紀子（Imi, Yukiko）

静岡県立大学・食品栄養科学部・助教

研究者番号：60823979

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：ミトコンドリアはエネルギー産生に重要な細胞内小器官であるが、加齢や糖尿病、肥満など種々の要因によりその機能は低下する。白色脂肪組織はエネルギーの貯蔵・分配やアディポカインの分泌を介して全身のエネルギー代謝を調節する内分泌器官であり、その機能の維持は代謝性疾患発症予防に重要である。本研究ではミトコンドリア機能およびミトコンドリア機能に必須のヘムの合成と、白色脂肪組織の機能の関連について評価したところ、ミトコンドリア機能の活性化により白色脂肪組織の脂肪分解が亢進することを明らかにし、白色脂肪組織のミトコンドリア機能は肥満に対する予防改善の標的となる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ミトコンドリアの機能は肥満や加齢により低下することが知られており、これはインスリン抵抗性や炎症などを誘発し、全身の代謝異常と関連すると考えられている。白色脂肪細胞はその大部分が脂肪であり、ミトコンドリア機能が細胞の機能に及ぼす影響について多くは研究されていなかった。現在我が国では超高齢社会となっているほか、生活習慣の変化に伴い肥満者数も増加している。本研究により、ミトコンドリア機能の亢進による抗肥満作用を確認できたことは、肥満や代謝性疾患の予防改善法開発に資する可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：Mitochondria are important intracellular organelles for energy production, but their function declines due to various factors including as aging, diabetes, and obesity. White adipose tissue is an endocrine organ that regulates systemic energy metabolism through energy storage and distribution, and adipokine secretion. The maintaining its function is important for the prevention of metabolic diseases. In this study, we evaluated the relationship between mitochondrial function and heme synthesis, which is essential for mitochondrial function, and white adipose tissue function, and showed that activation of mitochondrial function enhances lipolysis in white adipose tissue, which may be a target for prevention and improvement against obesity.

研究分野：栄養学

キーワード：白色脂肪組織 肥満 エネルギー代謝

### 1. 研究開始当初の背景

ミトコンドリアはエネルギー産生に重要な細胞内小器官であるが、加齢や糖尿病、肥満など種々の要因によりその機能は低下する。白色脂肪組織はエネルギーの貯蔵・分配やアディポカインの分泌を介して全身のエネルギー代謝を調節する内分泌器官であり、その機能の維持は代謝性疾患発症予防に重要である。これまでに、白色脂肪組織・細胞において、ミトコンドリア機能障害によりインスリン抵抗性や炎症応答が惹起されることが報告されていたが、脂質代謝との関連は不明であった。また、鉄とポルフィリンの錯体であるヘムはミトコンドリア機能に必須の因子であり、加齢等によりヘム合成能が低下すると、ミトコンドリア機能の低下や鉄蓄積を引き起こす。脂肪細胞への鉄添加によるインスリン抵抗性や、ポルフィリン前駆体の添加によるミトコンドリア機能の活性化に関する報告はあるが、ポルフィリン合成能と脂肪細胞の機能に関連があるかは不明であり、肥満時の脂肪組織におけるヘム合成能については明らかではなかった。

### 2. 研究の目的

本研究の当初の目的は、脂肪組織のミトコンドリア機能と脂肪分解の関連について明らかにし、栄養学的視点からミトコンドリア機能障害を改善する方法を探ることであった。

### 3. 研究の方法

脂肪前駆細胞である 3T3-L1 細胞を脂肪細胞へ分化させ、細胞内 NAD 量を増加させることでミトコンドリア機能を活性化することが知られているニコチンアミドモノヌクレオチド (NMN) やヘム合成に関与する ALAD の阻害剤を添加し、糖脂質代謝に及ぼす影響を検討した。食餌誘導性肥満マウスに NMN を混餌投与し、肥満改善効果がみられるか検討した。また、肥満により白色脂肪組織におけるヘム代謝が変動するか検討した。

### 4. 研究成果

NMN 添加により脂肪細胞中の脂肪蓄積量が減少した。グリセロール放出量が増加していた(図 1)こと、脂肪合成ではなく脂肪分解酵素の遺伝子及びタンパク発現量が増加していた(図 2)ことから、NMN による脂肪量の減少は脂肪分解の亢進によるものと考えられた。脂肪分解亢進のメカニズムの一つとして AMPK の活性化が知られている。NMN 添加による AMPK の活性化を評価したところ、NMN 添加群では AMPK のリン酸化が亢進しており、AMPK を阻害すると NMN による脂肪分解が抑制されたことから、NMN は AMPK の活性化を介して脂肪分解を亢進させることが明らかとなった。

さらに食餌誘導性肥満に対する NMN の効果を検討したところ、NMN 投与マウスでは軽微ではあるものの、体重増加が抑制され(図 3)、皮下脂肪量の減少(図 4)と脂肪組織径の縮小がみられた。NMN 投与群の皮下白色脂肪組織では、培養細胞と同様に脂肪分解酵素の遺伝子発現量が増加しており、NMN は生体においても脂肪分解を亢進することが確認された。これらのことから、脂肪組織におけるミトコンドリア機能の活性化は脂肪分解を亢進することで肥満改善に資する可能性が示唆された。

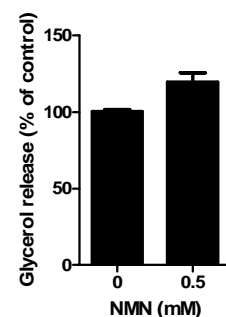


図 1

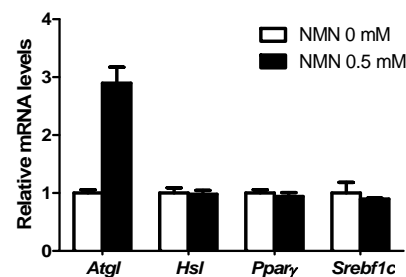


図 2

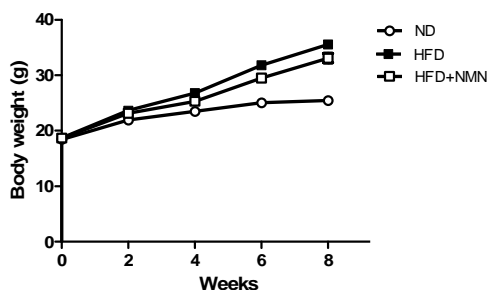


図 3

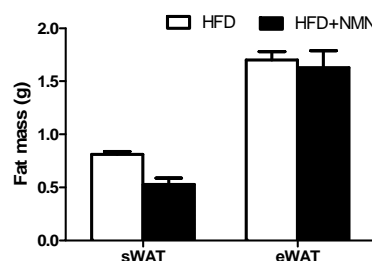


図 4

肥満と脂肪組織のヘム代謝の関連を明らかにするため、食餌誘導性肥満マウスの白色脂肪組織において、ヘム合成の律速酵素である ALAS1 の発現量を検討したが、肥満による発現変動はみられなかった。また、長期培養による脂肪細胞の肥大化も、ALAS1 発現量に差はみられなかった。ALAD 阻害剤によるヘム代謝の阻害は脂肪細胞の分化、脂肪蓄積に影響を与えなかった。

これらのことから、白色脂肪組織においてミトコンドリア機能は脂質代謝に関与するが、脂質代謝とヘム代謝に直接的な関連はみられないと考えられた。

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 Imi Y, Amano R, Kasahara N, Obana Y, Hosooka T.	4. 巻 34
2. 論文標題 Nicotinamide mononucleotide induces lipolysis by regulating ATGL expression via the SIRT1-AMPK axis in adipocytes.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 101476
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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0件

〔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
---------	---------