

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19729

研究課題名（和文）熱産生脂肪細胞の新たな役割としての糖質摂取の調節機構の解明

研究課題名（英文）Elucidating the role of thermogenic fat cells in the regulation of sugar intake

研究代表者

小栗 靖生（Oguri, Yasuo）

京都大学・農学研究科・助教

研究者番号：60913308

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：熱産生脂肪細胞は、エネルギー消費を増加させ、肥満症や糖尿病の予防、改善に寄与することが知られている。さらに、熱産生脂肪が糖を積極的に取り込み消費することや、内分泌機能を介して全身の糖代謝を制御することが近年の研究により明らかとなってきた。しかし、熱産生脂肪のこれらの機能を介した全身の代謝調節が、糖質の摂取行動に及ぼす影響、および、制御メカニズムは未解明である。本研究では、熱産生脂肪の活性化モデルおよび欠損モデルを用いて、糖質摂取に及ぼす影響を評価した。また、熱産生脂肪を介した糖質の摂食調節メカニズムの解明に取り組んだ。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、食行動科学的な側面から糖質摂取における熱産生脂肪の役割を検討することにより、従来の代謝研究では明らかにすることのできない、熱産生脂肪の新たな役割の解明に挑戦した。熱産生脂肪細胞を活性化させることで、エネルギー消費量や耐糖能を亢進させることに加え、糖質の摂取量を抑制することが可能であれば、エネルギーの消費と摂取の両面から、肥満や糖尿病をはじめとする生活習慣病の改善にアプローチできる介入法の開発につながる。本研究で得た知見をもとに糖質摂取に関わる分子基盤を明らかにすることは、より実践的な食事・栄養指導の開発につながる。

研究成果の概要（英文）：Thermogenic fat cells, including brown and beige adipocytes, increase energy expenditure and contribute to the prevention and mitigation of obesity and diabetes. Recent studies have also revealed that thermogenic fat cells actively consume glucose and regulate systemic glucose metabolism via endocrine functions. To date, the systemic metabolism-modulating effects of thermogenic fat cells on sugar intake behavior and the mechanisms mediating these effects remain unclear. In this study, we generated animal models with activated or deficient thermogenic fat cells and evaluated sugar intake in each model. We have also elucidated mechanisms by which thermogenic fat cells regulate sugar intake.

研究分野：栄養学

キーワード：熱産生脂肪細胞 糖質 食行動

1. 研究開始当初の背景

哺乳類には、エネルギーの貯蔵庫である白色脂肪細胞と、エネルギーを消費して熱産生を行う褐色脂肪細胞の2種類の脂肪細胞が存在することが、これまでに知られている。また最近では、様々な外部刺激(寒冷刺激や特定の栄養成分など)により活性化される誘導型の熱産生脂肪であるベージュ脂肪細胞の存在が、新たに明らかとなっている¹⁾。さらに、これらの熱産生脂肪細胞(褐色脂肪細胞、および、ベージュ脂肪細胞)は、単に熱を作るだけでなく、糖や脂肪酸などの栄養素を積極的に取り込み消費する役割を持ち²⁾³⁾、Batokine と呼ばれる分泌因子を介して、全身の代謝調節にも関与することが示唆されている⁴⁾。この様に、褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞は、生体恒常性の維持に重要な役割を果たすことが示唆されている⁵⁾。

最近では、熱産生脂肪の発現は加齢に伴い低下し、脂肪蓄積や耐糖能異常の発症と関連することがヒト成人においても明らかとなっている⁶⁾。他方、ヒト成人は加齢に伴いエネルギー基質に占める炭水化物の摂取比率が増加することが示唆されている。褐色・ベージュ脂肪細胞は糖や脂肪酸の取り込みや内分泌因子を介して全身の糖代謝恒常性にも関与することから、加齢に伴う熱産生脂肪の減少は、糖質摂取の増加に関与する可能性がある。

そこで、熱産生脂肪細胞を活性化させることで、エネルギー消費量や耐糖能を亢進させることに加え、糖質の摂取量を抑制することが可能であれば、肥満や糖尿病をはじめとする生活習慣病に対する、より実践的な介入法の開発につながるものと考えられる。しかし、熱産生脂肪細胞が糖質の摂食行動を制御するメカニズムは未解明である(図1)。

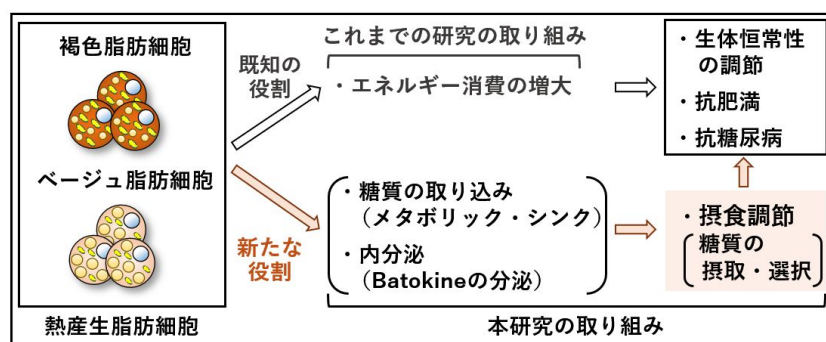


図1 熱産生脂肪を介した糖質の摂食に関わる調節機構の探索

2. 研究の目的

本研究では、熱産生脂肪を介した糖質の摂食調節メカニズムを明らかにすることにより、生活習慣病の新たな発症原因を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 熱産生脂肪の欠損モデルマウスの作製

本研究では、熱産生脂肪の欠損モデルマウスとして、褐色脂肪組織の欠損モデルマウスを外科的に作製した。C57BL/6J マウスに対して、順化期間を設けた後に、マウスの肩甲骨間に存在する褐色脂肪組織(Brown adipose tissue: BAT)を外科的手法により除去した。これにより、BATの欠損モデルマウス(BATectomy)を作製した。BATectomyのコントロール群には、偽手術を施した(Sham)。回復期間を設けた後に、BATectomy群、および、Sham群を解析した。

また、熱産生脂肪の機能が減弱することが報告されている、加齢マウスについても解析を行った。これらマウスに対して、後述の食行動の解析を行った。

(2) 熱産生脂肪の活性化モデルマウスの作製

本研究では、C57BL/6J マウスに対して、熱産生脂肪の活性化作用が報告されている、選択的3 アドレナリン受容体作動薬であるCL-316,243を腹腔内投与することで、熱産生脂肪の活性化モデルマウスを作製した。対照群には、生理食塩水を腹腔内投与した。これらマウスに対して、後述の食行動および調節因子の解析を行った。

(3) 食事選択試験による摂食行動の解析

上述のマウスを個別飼育し、食事選択試験を行った。順化飼育の後、通常食(Normal diet: ND)と高糖質食(High-sucrose diet: HSD)を用いて、食事選択試験を行った。2種類の餌を用いた食事選択試験を行うことで、糖質に対する食選択行動や欲求を評価した。また、NDと高脂肪食(High-fat diet: HFD)または、高たんぱく質食(High-protein diet: HPD)を用いた解析を

行うことで、高糖質食に対する特異性について検討した。

(4) Fibroblast growth factor 21 (FGF21) の測定

選択的 3 アドレナリン受容体作動薬および生理食塩水の投与前後において、マウス尾静脈より採血を行い、血漿を採取した。FGF21 濃度の測定には Mouse/Rat FGF21 Quantikine ELISA Kit を使用した。BAT における *Fgf21* の発現は、Quantitative PCR 法により評価した。

(5) 白色脂肪組織の欠損モデルマウスの作製

本研究では、C57BL/6J マウスに対して、順化期間を設けた後、白色脂肪組織を外科的手法により局所的に除去した。これにより、白色脂肪組織 (White adipose tissue: WAT) の欠損モデルマウス (WATectomy) を作製した。WATectomy のコントロール群には、偽手術を施した (Sham)。回復期間を設けた後に、WATectomy 群、および、Sham 群を解析した。

4. 研究成果

(1) 熱産生脂肪の欠損モデルマウスにおける高糖質食の摂食行動の解析

BATectomy および Sham における HSD の摂取量の変化について解析した。ND と HSD を用いた食事選択試験の結果、HSD の摂取量は、BATectomy において Sham と比較して高値であった。一方で、ND の摂取量は、両群において差異を認めなかった。

また、ND と HFD を用いた食事選択試験の結果、HFD の摂取量は、両群において差異を認めなかった。加えて、ND と HPD を用いた食事選択試験の結果、HPD の摂取量についても、両群において差異は認めなかった。

ND と HSD を用いた食事選択試験の結果、加齢マウスでは、若齢マウスと比較して、HSD の摂取量は高値であった。

(2) 熱産生脂肪の活性化モデルマウスにおける高糖質食の摂食行動の解析

選択的 3 アドレナリン受容体作動薬 (CL-316,243) または、生理食塩水の投与による、HSD の摂取量の変化について解析した。ND と HSD を用いた食事選択試験の結果、HSD の摂取量は、選択的 3 アドレナリン受容体作動薬を単回投与した群では、生理食塩水投与群と比較して低値であった。

(3) 熱産生脂肪の活性化モデルマウスにおける FGF21 分泌の解析

選択的 3 アドレナリン受容体作動薬、または、生理食塩水の投与による FGF21 分泌の変化について解析した。選択的 3 アドレナリン受容体作動薬を単回投与することで、血中 FGF21 濃度は、生理食塩水投与群と比較して著しく増加することが観察された。また、BAT における *Fgf21* の発現を評価したところ、生理食塩水の投与群と比較して高値であった。

(4) 白色脂肪の欠損モデルマウスにおける高糖質食の摂食行動の解析

WATectomy および Sham における HSD の摂取量の変化について解析した。ND と HSD を用いた食事選択試験の結果、HSD の摂取量は、WATectomy において Sham と比較して、高値とはならなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森新、小栗靖生、松居翔、都築巧、佐々木努
2. 発表標題 熱産生脂肪細胞の糖質摂取制御における役割の解明
3. 学会等名 第114回 近畿生理学談話会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 森新、小栗靖生、松居翔、都築巧、佐々木努
2. 発表標題 熱産生脂肪細胞の糖質摂取制御における役割の解明
3. 学会等名 第26回 アディポサイエンス・シンポジウム
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 森新、小栗靖生、松居翔、都築巧、佐々木努
2. 発表標題 熱産生脂肪細胞の糖質摂取制御における役割の解明
3. 学会等名 日本生理学会 第100回記念大会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小栗靖生
2. 発表標題 熱産生脂肪細胞の調節機構の解明および生活習慣病への応用
3. 学会等名 第31回 日本医学会総会2023東京（招待講演）
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 森新、小栗靖生、松居翔、都築巧、佐々木努
2. 発表標題 褐色脂肪細胞を介した摂食調節機構の解析
3. 学会等名 第77回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 小栗靖生、森新、松居翔、都築巧、佐々木努
2. 発表標題 褐色脂肪細胞を介した栄養代謝調節機構の検討
3. 学会等名 第96回 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 森新、小栗靖生、松居翔、都築巧、佐々木努
2. 発表標題 褐色脂肪細胞を介した糖質摂取の調節機構の解析
3. 学会等名 第62回 日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 森新、小栗靖生、松居翔、都築巧、佐々木努
2. 発表標題 褐色脂肪細胞の栄養素摂取の制御における役割の解明
3. 学会等名 第22回 日本栄養改善学会近畿支部学術総会
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 小栗靖生
2. 発表標題 教育講演4 研究計画と倫理
3. 学会等名 第27回 日本病態栄養学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 森新、小栗靖生、佐々木努
2. 発表標題 熱産生脂肪細胞を介した栄養素の摂取調節機構の解析
3. 学会等名 第27回 アディポサイエンス・シンポジウム
4. 発表年 2023年～2024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
---------	---------