

学位請求論文要約

【研究題目】

Studies on the promoting effect of food components on energy metabolism through the induction of UCP1 in adipose tissue

(食品成分による脂肪組織の UCP1 を介したエネルギー代謝促進効果に関する研究)

【論文要旨】

ヒトは、二つの異なる脂肪組織を持つ。白色脂肪組織 (White Adipose Tissue, WAT) と褐色脂肪組織 (Brown Adipose Tissue, BAT) が存在し、それぞれ異なる機能を有する。特に BAT は脂肪を分解し熱を産出することで体温を保持すると共に、全身のエネルギー調節に関わっている組織である。この効果は BAT のミトコンドリア内膜に特異的に存在する脱共役タンパク質 1 (uncoupling protein 1, UCP1) によるものであり、UCP1 の発現を高めることが肥満に効果的であると考えられる。

近年、白色脂肪が褐色脂肪のような機能を獲得する「褐色化」によって、ベージュ細胞と呼ばれる細胞が発生し、体脂肪蓄積の抑制に寄与することが明らかとなっている。本研究では、脂肪組織の UCP1 発現誘導を介したエネルギー代謝を活性化させる食品成分に着目し、脂肪組織における UCP1 発現誘導機構の解析を目的とする。

第 1 章 ブラックジンジャー抽出物が褐色脂肪組織の活性化に及ぼす影響

ブラックジンジャー (学名: *Kaempferia parviflora*) は、冷え性の改善や体脂肪の蓄積を抑えることが知られているが、その詳細な機構は不明である。本研究では、ブラックジンジャー抽出物 (KPE) 摂取が肩甲骨間 BAT における UCP1 の発現に及ぼす影響について検討した。C57BL/6 マウスに高脂肪食 (脂肪エネルギー比: 60%) または KPE 含有高脂肪食 (0.5% または 1% KPE) を 7 週間摂食させたところ、高脂肪食群に比べ、KPE 含有食群では酸素消費量が上昇し、体重増加及び体脂肪蓄積が抑制された。また、肩甲骨間 BAT の UCP1 遺伝子とタンパク質の発現量を調べた結果、KPE 含有食群において増加した。さらに、尿中カテコールアミン量を定量した結果、KPE 含有食群において増加が認められた。以上より、KPE 摂取は、交感神経活動の亢進を介して肩甲骨間 BAT の UCP1 発現を増加させ、エネルギー消費を高めることで抗肥満作用を発揮することが示唆された。

第 2 章 魚油がエネルギー代謝に及ぼすメカニズムの探索

魚油は、体脂肪の蓄積を抑え、体重の増加を制御することが報告されているが、詳細な機構は明らかになっていない。魚油がエネルギー代謝に及ぼす影響を調べるため、C57BL/6 マウスを用い、高脂肪食 (脂肪エネルギー比: 45%) または魚油添加食 (1.2% または 2.4% 魚油添加) を 10 週間摂食させた。その結果、高脂肪食群に比べ、魚油添加群では酸素消費量が上昇し、体重増加及び体脂肪蓄積が抑制された。肩甲骨間 BAT 及び鼠径部 WAT における UCP1 および β -3 アドレナリン受容体や鼠径部 WAT においてベージュ細胞特異的に発現する遺伝子 *tbx1* などの褐色脂肪関連遺伝子 mRNA 発現量も魚油摂取により増加した。BAT の熱産生は交感神経の強い支配を受けることから交感神経活動の指標として尿中カテコールアミン量とノルアドレナリン代謝回転を測定したところ、尿中カテコールアミン量の

増加と肩甲骨間 BAT と鼠径部 WAT におけるノルアドレナリン代謝回転の上昇が認められた。さらに、迷走神経切除手術を行ったマウスに対して魚油投与を行ったところ、脂肪組織の UCP1 発現誘導が認められなくなったことから、魚油摂取による脂肪組織における UCP1 発現誘導は迷走神経を介した交感神経活動の活性化によるものであることが示唆された。

魚油による交感神経活性化の作用点として、UCP1 発現誘導作用を持つカプサイシンの受容体として知られている TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) に着目し、TRPV1 欠損マウスを用いた魚油摂食実験を行った。C57BL/6 (WT) マウスと TRPV1 欠損マウスに高脂肪食 (脂肪エネルギー比:45%) または魚油添加食 (2.4%魚油添加) を 10 週間摂食させ、体重、酸素消費量、尿中カテコールアミン量、各種組織重量、肩甲骨間 BAT および鼠径部 WAT における UCP1 発現量を検討した。その結果、TRPV1 欠損マウスでは、魚油摂取による体重増加や体脂肪蓄積の抑制、酸素消費量の増加、肩甲骨間 BAT と鼠径部 WAT における UCP1 発現誘導および尿中カテコールアミン量の増加が認められなくなった。以上より、魚油によるエネルギー代謝の亢進は、TRPV1 を介した交感神経活性化によることが示唆された。

第3章 EPA-E が交感神経活性化に及ぼす影響

典型的な BAT である肩甲骨間 BAT のみならず褐色化が発生する鼠径部 WAT においても長期の魚油摂取によって交感神経活動による UCP1 の発現が誘導されることが示唆された。交感神経の活性化を介した応答は迅速な反応であることから、短期の魚油摂取においても交感神経の活性化やエネルギー消費の増加が起りうる可能性が考えられた。そこで、魚油の主な構成脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) のエチルエステル体 (EPA-E) を用いて、単回経口投与の影響を検討した。まず、EPA-E 投与が鼠径部 WAT の UCP1 を誘導するかを検討するため、EPA-E 投与後の経時的な *Ucp1* mRNA 発現量を測定した。その結果、鼠径部 WAT の *Ucp1* mRNA 発現量は EPA-E 投与群において、投与後 1 時間から 8 時間まで有意に増加することが明らかになった。さらに、投与後 2 時間および 4 時間の酸素消費量を測定したところ、コントロール群に比較して EPA-E 投与群においてそれぞれ 13%および 15%増加した。以上より、EPA-E 投与は鼠径部 WAT において速やかに UCP1 発現を誘導し、エネルギー消費を増加させることが示された。さらに、 β アドレナリン受容体遮断薬である *propranolol* 存在下で EPA-E の投与を行ったところ、EPA-E 投与による UCP1 発現誘導は遮断薬存在下では認められないことが明らかになった。以上より、EPA-E 投与は、迅速な交感神経の活性化による鼠径部 WAT の UCP1 発現誘導を介して、エネルギー消費を速やかに亢進させることが示唆された。