
核内受容体を介する食事性脂肪の脂質およびエネルギー代謝系
情報伝達機構の解析

課題番号：13460058

平成13年度～平成15年度科学研究補助金 基盤研究 (B) (2)
研究成果報告書

京都大学図書



1040941139

附属図書館

平成16年3月

研究代表者 河田 照雄
(京都大学農学研究科助教授)

肥満は多くのいわゆる生活習慣病発症の基盤、即ち主要因となり、病態発症と深く結びつくことが判明してきた。本研究は、そのような肥満形成の根幹をなし脂肪組織の過形成に決定的に重要な役割を果たす脂質代謝およびエネルギー代謝機構に着目し、本機構の発現制御と機能担当細胞である白色および褐色脂肪細胞の分化・形成との関連を分子細胞生物学的に解析したものである。

「脂肪を摂取するとなぜ太りやすいのか」といった一般に知られている現象に対してさえも未だ現代の食品・栄養学は本質的な回答を持ち得ていない。近年、核内受容体ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (peroxisome proliferated receptor; PPAR) の脂肪酸センサーとしての機能が見いだされ、脂質代謝やエネルギー代謝上極めて重要な位置づけとなってきた。実施者らは、肥満すなわち白色脂肪組織の過形成には、長鎖脂肪酸がリガンドとなり PPAR がマスターレギュレーターとして遺伝子発現を転写レベルで制御し、さらに種々の栄養素によってその機能が修飾を受けることを世界に先駆けいち早く見いだしてきた。そこで本研究において、①脂肪酸センサーとしての PPAR が、脂質代謝およびエネルギー代謝系遺伝子発現をどのような情報伝達機構で制御しているのか②上記シグナル伝達機構は、どのようにして食事性因子による修飾を受けるのか③低下した脂質代謝-エネルギー代謝系の機能再生は可能か、の3点を主テーマとして研究を進めた。

その結果、PPAR が食事由来の脂肪酸をリガンドとして脂質代謝およびエネルギー代謝系遺伝子の転写を制御すること、さらにこの細胞内情報伝系には核内転写因子の共役因子、特に CREB 結合タンパク質 (CBP) とそのホモログ p300 が深く関与していることならびに高脂肪食摂取など生体内に PPAR リガンドが過飽和な条件下では、CBP の発現量により代謝系遺伝子の発現量が規定されることが明らかとなった。また、褐色脂肪組織に存在し体熱産生に深く関わる脱共役タンパク質 (UCP) の発現は PPAR によって制御されることから、高度不飽和脂肪酸や植物由来イソプレノイドなどの PPAR リガンドにより低下した脂質代謝-エネルギー代謝系の機能再生の可能性が示唆された。

本研究は、肥満形成の根幹をなし脂肪組織の過形成に決定的に重要な役割を果たす脂質代謝およびエネルギー代謝機構に着目し、本機構の発現制御と機能担当細胞である白色および褐色脂肪細胞の分化・形成との関連を分子細胞生物学的に解析を行ったものである。また、脂質代謝・体熱産生不全性肥満の成因となる生体内外の環境因子を明らかにするとともに、分子栄養学・薬理学的アプローチにより機能不全の改善の方法論的基盤に関しても提示した。本研究の成果は単に細胞学・生化学的な新知見をもたらすのみならず、食品・栄養学領域での重要課題である脂質代謝異常に伴う病態の発生機構とその改善方法の解明に新しい視点からの研究基盤をもたらすとともに、社会的意義あるものと考えらる。

研究組織

研究代表者：河田 照雄（京都大学農学研究科助教授）

研究分担者：伏木 亨（京都大学農学研究科教授）

研究分担者：井上 和生（京都大学農学研究科助手）

研究分担者：都築 巧（京都大学農学研究科助手）

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 13 年度	6,700	0	6,700
平成 14 年度	4,900	0	4,900
平成 15 年度	3,500	0	3,500
総計	15,100	0	15,100

(1) 学会誌等

1. Yu R, Kim C.-S, Kawada T, Kwon T.-W, Lim T.-H, Kim Y.-W, and Kwon B.-S. Involvement of leukotactin-1, a novel CC chemokine, in human atherosclerosis. *Atherosclerosis* 174: 35-42 (2004)
2. Tsuda T, Ueno Y, Aoki H, Koda T, Hotio F, Takahashi N, Kawada T and Osawa T.. Anthocyanin enhances adipocytokine secretion and adipocyte specific gene expression in Isolated Rat adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 316: 149-157 (2004)
3. Kamei Y, Mizukami J, Miura S, Suzuki M, Takahashi N, Kawada T, Taniguchi T, and Ezaki O. A forkhead transcription factor FKHR up-regulates lipoprotein lipase expression in skeletal muscle. *FEBS Lett.* 536: 232-236 (2003)
4. Kim C-S, Kawada T, Kim B-S, Han I-S, Choe S-Y, Kurata T, and Yu R. Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting I κ B- α degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cellular Signalling* 15: 299-306 (2003)
5. Mae T, Kishida H, Nishiyama T, Tsukagawa M, Konishi E, Kuroda M, Mimaki Y, Sashida Y, Takahashi K, Kawada T, Nakagawa K, and Kitahara M. A licorice ethanolic extract with PPAR- γ ligand-binding activity affects diabetes in KK-Ay mice, abdominal obesity in diet-Induced obese C57BL mice and Hypertension in spontaneously hypertensive rats. *J. Nutrition* 133: 3369-3377 (2003)
6. Kim C.-S, Kawada T, Yoo H, Kwon B.-S, Kurata T, and Yu R. Macrophage inflammatory protein-related protein-2, a novel CC chemokine, can regulate preadipocyte migration and adipocyte differentiation. *FEBS Lett.* 548: 125-130 (2003)
7. Takahashi N, Kawada T, Goto T, Taimatsu A, Egawa K, Yamamoto T, Jisaka M, Nishimura K, Yokota K, Yu R, and Fushiki T. Abietic acid activates peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) in RAW264.7 macrophages and 3T3-L1 adipocytes to regulate gene expression involved in inflammation and lipid metabolism. *FEBS Lett.* 550: 190-194 (2003)
8. Kamei Y, Ohizumi H, Fujitani Y, Nemoto T, Tanaka T, Takahaashi N, Kawada T, Miyoshi M, Ezaki O, and Kakizuka A. Identification of PPAR γ coactivator 1 β /ERR ligand 1 as an estrogen-related receptor protein ligand, whose expression induces a high-energy expenditure and antagonizes obesity in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100: 12378-12383 (2003)
9. Kuroda M, Mimaki Y, Sashida Y, Takahashi K, Mae T, Kishida H, Nishiyama T, Tsukagawa M, Konishi E, Kawada T, Nakagawa K, and Kitahara M. Phenolics with PPAR- γ ligand-binding activity obtained from Licorice (*Glycyrrhiza uralensis* roots) and ameliorative effects of glycylicin on genetically diabetic KK-Ay mice. *Bioorg. Med. Chem. Lett* 13:4267-4272 (2003)
10. Yu R, Choi M-A, Kawada T, Kim B-S, Han IS, and Yoo H. Inhibitory effect of capsaicin against carcinogen-induced oxidative damage in rat. *J. Food Sci. Nutr.* 7: 67-71 (2002)
11. Yu R, Park J-S, Kawada T, and Kwon B-S. Alteration of a macrophage inflammatory protein-related protein (MRP-2) response by high fat and cholesterol diet in mice. *Life Sciences* 70: 2535-2545 (2002)
12. Takahashi N, Kawada T, Goto T, Yamamoto T, Taimatsu A, Matsui N, Kimura K, Saitoh M, Hosokawa M, Miyashita K, and Fushiki T. Dual action of isoprenols from herbal medicines on both PPAR γ and PPAR α in 3T3-L1 adipocytes and HepG2 hepatocytes. *FEBS Lett.* 514:

13. Takahashi N, Kawada T, Yamamoto T, Goto T, Taimatsu A, Aoki N, Kawasaki H, Taira K, Yokoyama KK, Kamei Y, and Fushiki T. Overexpression and ribozyme-mediated targeting of transcriptional coactivators, CREB binding protein (CBP) and p300, revealed their indispensable roles in adipocyte differentiation through the regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *J. Biol. Chem.*, 277: 16906-16912 (2002)

(2) 口頭発表

1. 発表者：江川香、河田照雄、高橋信之、後藤剛、泰松暁、加藤壮太、伏木亨
発表題名：クロロフィル構成成分、フィトールによる PPAR α 活性化を介した脂質代謝の亢進
研究集会名：第 58 回日本栄養・食糧学会大会（講演番号：2I-18p）
発表年月日：平成 16 年 5 月 22 日
2. 発表者：後藤剛、加藤壮太、河田照雄、高橋信之、泰松暁、江川香、平松拓郎、伏木亨
発表題名：カロテノイド関連化合物、ビキシンの肥満・糖尿病モデルマウスにおける糖・脂質代謝改善作用の検討
研究集会名：第 58 回日本栄養・食糧学会大会（講演番号：2I-4p）
発表年月日：平成 16 年 5 月 22 日
3. 発表者：河田照雄、高橋信之
発表題名：脂肪細胞の分化と転写因子
研究集会名：第 24 回日本肥満学会（講演番号：教育講演 11）
発表年月日：平成 15 年 11 月 14 日
4. 発表者：Kawada, T., Takahashi, N., Goto, T., Taimatsu, A., Egawa, K., Kim, C. S., Yu, R. and Fushiki T.
発表題名：Terpenoids Activate Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ (PPAR γ) in Macrophages and Adipocytes to Regulate Gene Expression Involved in Inflammation and Lipid Metabolism
研究集会名：25th World Congress and Exhibition of the International Society for Fat Research.（講演番号：HUNU-025）
発表年月日：平成 15 年 10 月 13 日
5. 発表者：河田照雄
発表題名：肥満の生理・病理・薬理
研究集会名：兵庫バイオテクノロジー研究会セミナー（要旨集：1-8 頁）
発表年月日：平成 15 年 10 月 7 日
6. 発表者：Kawada, T., Kim, C. S., Yu, H., Kwon, B. S. and Yu, R
発表題名：Macrophage inflammatory protein-related protein-2 (MRP-2), a

novel CC chemokine, modulates adipocyte development and function as an adipocytokine

研究集会名：12nd International Symposium of Atherosclerosis (講演番号：1P-0208)

発表年月日：平成 15 年 9 月 29 日

7. 発表者：河田照雄

発表題名：肥満の分子メカニズムと栄養

研究集会名：第 57 回日本栄養・食糧学会大会 (講演番号：シンポジウム-栄養と分子生物学-2)

発表年月日：平成 15 年 5 月 19 日

8. 発表者：後藤剛、河田照雄、高橋信之、山本貴之、泰松暁、伏木亨

発表題名：チアゾリジン誘導体様活性を持つ天然化合物による細胞機能制御

研究集会名：第 23 回日本肥満学会 (講演番号：0-007)

発表年月日：平成 14 年 10 月 3 日

9. 発表者：高橋信之、後藤剛、河田照雄、山本貴之、泰松暁、伏木亨

発表題名：核内受容体 PPAR γ 活性制御における共役因子の重要性

研究集会名：第 23 回日本肥満学会 (講演番号：0-002-PP)

発表年月日：平成 14 年 10 月 3 日

10. 発表者：河田照雄、高橋信之

発表題名：転写共役因子と脂肪細胞分化

研究集会名：第 23 回日本肥満学会 (講演番号：シンポジウム S-23)

発表年月日：平成 14 年 10 月 4 日

11. 発表者：Kawada T, Takahashi N, Kawasaki A, Yamamoto T, Goto T, Tahira M, Yokoyama K, Kamei Y, Fushiki T.

発表題名：Overexpression and ribozyme-mediated gene targeting of transcriptional coactivators, CREB binding protein (CBP) and p300 revealed their indispensable roles in adipocyte

研究集会名：Fifth International Congress on Essential Fatty Acids and Eicosanoids (講演番号：S3C-05)

発表年月日：平成 14 年 8 月 31 日

12. 発表者：高橋信之、河田照雄

発表題名：脂肪細胞分化におけるコアクチベーター、CBP/p 300 の必須性

研究集会名：第 7 回アディポサイエンス研究会 (講演番号：3)

発表年月日：平成 14 年 8 月 17 日

13. 発表者：河田照雄

発表題名：PPARs の生理・病理・薬理

研究集会名：第 15 回 Cell biology of the liver 研究会 (招待講演)

発表年月日：平成 14 年 8 月 3 日

14. 発表者：高橋信之、河田照雄、後藤剛、山本貴之、泰松暁、伏木亨
発表題名：共役因子 CBP/p300 による核内受容体 PPAR γ の活性制御を介した脂肪細胞分化制御機構の解析
研究集会名：第 56 回日本栄養・食糧学会（講演番号：3H-13p）
発表年月日：平成 14 年 7 月 21 日
15. 発表者：後藤剛、河田照雄、高橋信之、山本貴之、泰松暁、伏木亨
発表題名：PPAR 活性制御に関する食品成分の検索とその機能評価
研究集会名：第 56 回日本栄養・食糧学会（講演番号：3H-14p）
発表年月日：平成 14 年 7 月 21 日
16. 発表者：Kawada T, Takahashi N, Kawasaki A, Yamamoto T, Goto T, Tahira M, Yokoyama K, Kamei Y, Fushiki T.
発表題名：Ribozyme-mediated gene targeting of transcriptional coactivators, creb binding protein (CBP) and p300 revealed their indispensable roles in adipocyte differentiation through the regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma
研究集会名：欧州動脈硬化学会 2002（講演番号：326）
発表年月日：平成 14 年 7 月 10 日
17. 発表者：高橋信之、河田照雄、後藤剛、山本貴之、泰松暁、伏木亨
発表題名：肥満・糖尿病改善を目指した新規食品由来 PPAR 活性化因子の検索と機能解析
研究集会名：日本農芸化学会 2002 年度大会（講演番号：2-4Ia05）
発表年月日：平成 14 年 3 月 25 日
18. 発表者：河田照雄
発表題名：エネルギー代謝・肥満を制御する受容体
研究集会名：日本農芸化学会 2002 年度大会（講演番号：シンポジウム SY-11-3）
発表年月日：平成 14 年 3 月 25 日
19. 発表者：河田照雄、高橋信之、伏木亨
発表題名：脂肪細胞の初期分化：転写共役因子の重要性
研究集会名：第 22 回日本肥満学会（講演番号：シンポジウム SV-1）
発表年月日：平成 13 年 10 月 12 日
20. 発表者：河田照雄、泰松暁、高橋信之、後藤剛、山本貴之、伏木亨
発表題名：レチノイドによる核内受容体を介した脂肪細胞分化抑制機構の解析
研究集会名：第 22 回日本肥満学会（講演番号：P-30）
発表年月日：平成 13 年 10 月 12 日
21. 発表者：山本貴之、河田照雄、高橋信之、後藤剛、泰松暁、伏木亨

発表題名：PPAR γ を介した高度不飽和脂肪酸を含む食品由来油脂による脂肪細胞分化関連遺伝子の発現制御
研究集会名：第 22 回日本肥満学会（講演番号：P-29）
発表年月日：平成 13 年 10 月 12 日

22. 発表者：後藤剛、河田照雄、高橋信之、山本貴之、泰松暁、宮下和夫、伏木亨

発表題名：食品成分由来新規 PPAR γ 活性制御因子の検索
研究集会名：第 22 回日本肥満学会（講演番号：0-48）
発表年月日：平成 13 年 10 月 12 日

23. 発表者：高橋信之、河田照雄、後藤剛、山本貴之、泰松暁、亀井康富、伏木亨

発表題名：イソプレノールによる PPAR α を介した脂質代謝制御
研究集会名：第 22 回日本肥満学会（講演番号：0-46）
発表年月日：平成 13 年 10 月 12 日

研究成果

研究成果の内容は下記の通りである。

after into several major sites and thus play a pivotal role in the development of atherosclerosis [1].

Cholesterol is a representative of atherogenic lipids, which are synthesized and then stored in the form of lipoproteins in the vascular tissues and of their ability to induce atherosclerosis under the control of inflammation [2, 3]. The nature of lipoproteins is controlled by their composition, mainly of apolipoproteins (A-protein complex, triglycerides, cholesterol) and their receptors and antibodies with in the process of inflammation, and their ability to be recognized by the inflammatory diseases that has the atherogenicity. Several lines of evidence suggest that lipoproteins, especially low-density lipoprotein (LDL), for example, the LDL cholesterol, HDL-C, MCP-1, MCP-1, MCP-1 and PAI-1, which are atherogenic factors in atherosclerosis, are expressed or produced in the plaque [4-6]. The LDL oxidized by ROS which is produced