

学位請求論文要約

【研究題目】

Studies on the effects and mechanism of food components on obesity-related inflammation
(肥満関連炎症における食品成分の作用とメカニズムに関する研究)

【研究背景・目的】

肥満を背景とした生活習慣病の原因として、脂肪組織の慢性炎症が注目されている。肥満状態の脂肪組織では、肥大化脂肪細胞と浸潤したマクロファージの慢性炎症の悪循環がインスリン抵抗性を引き起こすと考えられている。肥満に伴う炎症は、様々な脂肪細胞機能の破綻を引き起こす。先行研究により肥満に伴う炎症が脂肪細胞のエネルギー代謝に重要な役割を果たす uncoupling protein1 (UCP1) の発現誘導を抑制することが明らかとなった。そこで本研究では、これらを改善する食品成分の検討や炎症因子が脂肪組織の UCP1 発現誘導に与える影響の解明を目的とした。

第1章 アシタバ由来食品成分が肥満に伴う炎症反応に与える影響

アシタバは、抗酸化、抗腫瘍、抗糖尿病活性を有する健康食品として注目されている。そこでアシタバの抗炎症作用に着目し、アシタバ由来機能性成分 XA (Xanthoangelol) と 4-HD (4-Hydroxyderricin) が脂肪組織の炎症に与える影響について検討とした。肥大化脂肪細胞の conditioned medium (L1-CM) で刺激した RAW 細胞、肥大化脂肪細胞と RAW 細胞の共培養系などの脂肪組織炎症モデル系をもちいて、XA と 4-HD による抗炎症作用を示した。また、XA と 4-HD は L1-CM 刺激した RAW 細胞の JNK のリン酸化を抑制することで、抗炎症作用を有することが示唆された。C3H10T1/2 脂肪細胞における β アドレナリン受容体アゴニスト (ISO) 処理による UCP1 の遺伝子発現の誘導は、LPS 単独処理した RAW 細胞の培養上清 (RAW-CM) により抑制されたが、LPS と XA または 4-HD で同時処理した RAW-CM により、回復した。また、高脂肪食負荷マウスに対し XA と 4-HD を摂取させた結果、脂肪組織における炎症関連遺伝子の発現上昇が抑制された。以上の結果から、XA と 4-HD は炎症応答を抑制し、炎症による脂肪細胞機能の破綻を回復させることが示唆された。

第2章 アシタバ由来食品成分が脂肪細胞分化に及ぼす影響

脂肪細胞分化の促進は、インスリン感受性の高い小型脂肪細胞の数を増やし、肥満関連疾病を予防するのに有効である。そこで、アシタバ由来機能性成分 XA と 4-HD が脂肪細胞分化過程に与える影響について検討を行った。4-HD 処理は脂肪細胞分化過程における脂肪蓄積、脂肪細胞分化マーカー遺伝子発現を亢進させた。さらに、4-HD 処理はアディポネクチン産生を亢進させ、糖取り込みを促進させた。これらの結果から、4-HD 処理は脂肪細胞分化を亢進させ、脂肪細胞のインスリン感受性を増強させることを示唆された。

第3章 炎症因子 IL1 β が UCP1 発現誘導に及ぼす影響

先行研究によって、LPS 刺激した RAW 細胞由来の液性因子により脂肪細胞の UCP1 発現誘導が抑制されたことを示唆されている。第3章では、活性化した RAW 細胞が分泌する IL1 β が UCP1 の発現誘導に与える影響について検討した。ISO で刺激により増加した UCP1 mRNA 発現は、活性化 RAW 細胞の培養上清刺激により有意に抑制された。この抑制作用は IL1R アンタゴニストや IL1 β 抗体共添加により回復した。また、IL1 β は UCP1 発現誘導を抑制し、その作用には ERK 活性化で寄与していると推察された。さらに、IL1 β 投与は寒冷暴露によるマウス脂肪組織の UCP1 発現誘導を抑制した。以上より、炎症によって惹起される UCP1 発現誘導の抑制機構に IL-1 β が関与している可能性があると考えられた。