食品成分による肥満と関連疾患の予防に関する分子メカニズム

三谷塁一

信州大学大学院総合理工学研究科農学専攻食品生命科学分野

要　約　飽食の時代となった日本を含む先進国では，運動不足や過剰な栄養供給，偏食から，体内に過剰な脂肪を溜め込み病態化した肥満症人口が増加している問題がある。肥満は脂肪細胞の肥大化に起因しており，脂肪細胞の肥大化によって脂肪細胞から分泌される生理活性物質が糖尿病や高血圧症，心血管系疾患といった生活習慣病発症のリスクを増大することが知られている。脂肪細胞の肥大化を誘発する外部環境要因として食事が挙げられることから，食品成分を用いた抗肥満研究が広く行われている。また，近年では，脂肪細胞を標的とした抗老化研究も展開されており，脂肪細胞を用いた研究は，肥満や生活習慣病を対象とした研究に留まらないと言える。本総説では，脂肪細胞の形成や機能を解説するとともに，脂肪細胞を標的として肥満や肥満関連疾患を予防する分子機構について紹介する。

キーワード：肥満，脂肪細胞，アディポカイン，食品成分

1．はじめに

人類は誕生してから，植物等の栽培方法を確立するまで，長い飢餓の時代を経てきている。人類の祖先は，他の動物種よりも腕力や脚力が劣るにも関わらず，他の動物との生存競争に負けず生きながらえてきたのは，我々の体内に飢餓状態に備える機構があったからである。すなわちエネルギーを貯蔵する機構が存在し，それが脂肪細胞である。食糧の確保ができる際には，できるだけ多くの食糧を摂取し，そのエネルギーの一部を脂肪という形で細胞内に貯蔵する（＝体重を増やす）ことで飢餓を乗り越え生き抜いてきた。しかし，現在の先進国および発展途上国においては食糧普及率の増加に伴い，過剰なエネルギー（脂肪）蓄積による肥満者人口が増大している。このように肥満を考える上での基本概念は，「エネルギーの摂取と消費のバランス」である。エネルギー摂取は100％食事量に起因しているのに対し，エネルギー消費は，運動や基礎代謝，体温調節といった種々の要因によって構成される。細胞レベルでの肥満とは，このエネルギー摂取が常にエネルギー消費を上回ることによって脂肪細胞内に過剰な中性脂肪（トリアシルグリセリド／トリグリセリド）が蓄積される状態のことを指す。近年，肥満人口は年々増加傾向にあり，肥満とされる body mass index（BMI：体格指数）が25kg/㎡以上は世界人口の３分の１を占める。肥満は糖尿病や動脈硬化症といった疾患の誘発に関与することが明らかになっているものの，肥満は疾患単位としては扱われていない。つまり肥満は未病状態であり肥満治療は保険適用外である。しかしながら，現在我が国では，肥満に起因，関連する健康障害を有するか，そうした健康障害が予測される過剰な脂肪蓄積がある場合などで，医学的に治療が必要な状態を「肥満症」と定義し，疾患単位として認められつつある。

肥満は脂肪細胞に中性脂肪が過剰蓄積し細胞自体が肥大化するのに起因する。脂肪細胞が肥大化の前段階として，脂肪前駆細胞から脂肪細胞への分化のプロセスが存在する。脂肪細胞は，筋芽細胞や軟骨芽細胞などと同じ間葉系幹細胞から脂肪前駆細胞へと分化し，それが細胞内に脂肪を蓄積することで脂肪細胞へと成熟する。この分化・成熟のプロセスには，生体内外の様々な環境要因が関与している。生体内の環境要因（内部環境要因）として，ホルモンやサイトカインといった内分泌物や，体内時計，遺伝子の ON/OFF が挙げられる。生体内環境要因は，疾病等の著しい量的変動が無い限り，脂肪細胞の分化・成熟を一定に保つとされており，成人になると体の脂肪量が大きく変動しないのはこの為である。一方で生体外の環境要因（外部環境要因）には，食品由来成分やダイオキシン類を代表とする内分泌撹乱物質がある。取り分け食事=エネルギー摂取であることから脂肪細胞に与える食品由来成分の影響は

受理日　2016年10月31日
採択日　2017年１月25日

大きく，これの極端な変動が脂肪細胞の分化・成熟を促し肥満へと導いていると言える。しかし逆に考えれば，食品由来成分によって脂肪細胞の分化・成熟を制御することも可能であるとも言える。本総説では，肥満に関わる脂肪細胞の種類から始まり，その脂肪細胞の挙動を分子レベルで解説するとともに，脂肪細胞への分化・成熟に対して食品由来成分がどのような分子メカニズムで制御しているのかを解説する。

2．脂肪細胞の種類

まず脂肪細胞は，白色脂肪細胞（white adipocyte）と褐色脂肪細胞（brown adipocyte）の大きく2つに分類され，その発生や機能などは大きく異なる。過体重や肥満に関わる脂肪細胞は白色脂肪細胞であることに異論を挟む余地はない。しかし，近年の肥満研究に関して，白色脂肪細胞，褐色脂肪細胞の両方が肥満改善の標的となっていることから，この章では主に褐色脂肪細胞について解説する。なお，本稿において脂肪細胞と標記されているものは，原則として白色脂肪細胞を示していることとする。白色脂肪細胞は，余剰なエネルギーを中性脂肪の形で溜め込むエネルギー貯蔵細胞であるのに対して，褐色脂肪細胞はエネルギーを熱として散逸させる熱産生細胞としての機能を持つ。褐色脂肪細胞は，齧歯類において主に肩甲骨間と腎周囲に存在し，ヒトにおいては胎児や新生児の肩甲骨間や腎周囲に存在することが報告されている。白色脂肪細胞が，間葉系幹細胞由来の細胞であるのに対して，褐色脂肪細胞は，皮筋板由来の細胞であり，同じ脂肪細胞でも発生的学的に異なる細胞である。褐色脂肪細胞は，白色脂肪細胞と異なりミトコンドリアに富み，多房性の脂肪滴を有する。褐色脂肪細胞が熱産生細胞と呼ばれる所以は，ミトコンドリア内の脱共役タンパク質であるuncoupling protein-1（UCP-1）が，ATPaseを介さずにミトコンドリア内外膜間のプロトン濃度勾配を解消するため，ATP産生を行わずに熱を産生するためである[1]。齧歯類では生涯にわたって褐色脂肪細胞が保持されているのに対して，ヒトでは加齢とともに褐色脂肪細胞は失われ，成人ではほとんど認められない。しかし，成人においても特定の環境刺激によって鎖骨上部や椎体傍部の白色脂肪組織中に褐色脂肪様細胞が出現することが報告されている[2]。これが白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の両方の機能を持つベージュ脂肪細胞である（beige adipocyte，またbrown in whiteを短縮してbrite adipocyteとも呼ばれる）。ベージュ脂肪細胞は褐色脂肪細胞と同様にミトコンドリアに富み熱産生が活性化しているが，褐色脂肪細胞と異なりUCP-1非依存的な熱産生機構が存在することが近年明らかとなっている[3]。ベージュ脂肪細胞は，長期間の寒冷環境下の暴露や，慢性的なアドレナリンシグナルの活性化といった人為的な刺激によって白色脂肪細胞から誘導することが可能であることから，抗肥満治療に関して，加齢によって減少する褐色脂肪細胞を標的とするのではなく，ベージュ脂肪細胞を誘導する，いわゆる“白色脂肪細胞のベージュ化；browning”に関心が集まっている。しかし，白色脂肪細胞からベージュ脂肪細胞へ分化転換は可逆性を持っており，マウスを用いた研究により長期的な寒冷刺激によってベージュ脂肪細胞が増加しても，温暖な飼育環境に戻すことによってベージュ細胞数は減少することが報告されている[4]。このように両者の分化転換の人為的な制御にはまだ課題が残っている。

3．脂肪細胞への分化と成熟プロセス

脂肪細胞の形成プロセスは，間葉系幹細胞が脂肪前駆細胞への分化する過程と脂肪前駆細胞が脂肪細胞へと分化し，細胞内に脂肪を蓄積する過程の大きく二段階により構成される[5]。間葉系幹細胞から脂肪前駆細胞への分化を決定するプロセスには未だ不明な点が多いが，現状分かっているのはBone morphogenetic proteins（BMPs）とWntシグナルの2つの因子がこの過程を制御していることである。BMPファミリーに属するBMP2は当初，骨組織への分化誘導因子として発見されたが，間葉系細胞株であるC3H10T1/2に処理することで骨芽細胞および脂肪細胞へと分化を促すことが報告されている[6]。さらに，BMP7も間葉系幹細胞から脂肪前駆細胞への分化を促進するものの，この作用は褐色脂肪細胞でのみ見られ白色脂肪細胞では認められていない[7]。一方，分泌性糖タンパク質であるWntは胚発生に重要な因子として知られており，Wnt3aが細胞表面受容体に結合することで，下流のβ-cateninシグナルを活性化することで間葉系幹細胞から脂肪細胞への分化を負に制御し，骨芽，筋芽細胞への分化を導くとされている[8]。この様に現在では，上記の2つの因子が分かっているだけであり，今後新たな制御因子が明らかになることが期待され

る。

脂肪前駆細胞以降の分化プロセスは，マウスの胎児由来繊維芽細胞株である3T3-L1細胞や3T3-F442A細胞やヒト由来脂肪前駆細胞を用いて詳細に解析が進められている。脂肪前駆細胞細胞から成熟した脂肪細胞への分化には大きく4つのステージに分類されている。(I)増殖停止，(II)一過性増殖，(III)早期分化，(IV)終末分化と肥大化である。脂肪前駆細胞はこれらのプロセスを時空間的に厳密に制御された転写因子や転写共役因子によって調節を受ける（図1）。転写因子の中でも核内受容体であるperoxisome proliferator-activated receptor γ（PPARγ）は，ある種の脂肪酸をリガンドとして活性化することで脂肪酸結合タンパク質や脂肪のトランスポーターといった種々の脂肪細胞特異的な遺伝子の発現を誘導する[9]。PPARγ単体を過剰発現させた筋芽細胞では脂肪蓄積が誘導され，脂肪細胞の特色を示す。また，ドミナントネガティブ体PPARγを過剰発現させた3T3-L1細胞では脂肪蓄積の減少と脂肪細胞特異的な遺伝子の発現が抑制される。さらに，PPARγをノックアウトしたマウスでは脂肪の蓄積が著しく減少する[10]。以上のことからPPARγが脂肪細胞分化におけるマスターレギュレーターの1つであることが示唆される。さらに脂肪細胞への分化・成熟に重要な転写因子としてCCAAT　enhancer-binding protein（C/EBP）ファミリーが報告されている。C/EBPファミリーは塩基性アミノ酸領域とロイシンジッパーを持ったbZIPタンパク質であり，異なる遺伝子にコードされたC/EBPα，β，γ，CRP1，CHOPから構成される。中でもC/EBPαはPPARγと並んで脂肪細胞分化のマスターレギュレーターであり，C/EBPαノックアウトマウスでは脂肪組織が正常に発達しないことやインスリン感受性の低下を惹起することが明らかとなっている。PPARγとC/EBPαはそれぞれ独立して機能するのではなく，C/EBPαの下流遺伝子にはPPARγが，PPARγの下流にはC/EBPαが，といった感じに両者はお互いの発現量を維持しながら，終末分化時に変動する脂肪細胞特異的遺伝子の発現を制御すると言われている。しかし，C/EBPα欠損マウスの胚性線維芽細胞にPPARγを過剰発現させることで脂肪細胞分化は誘導されるものの，逆のPPARγ欠損マウスの胚性線維芽細胞にC/EBPαを過剰発現させても脂肪細胞への分化は誘導されないことから，両者の発現は相互補完されているものの，PPARγの方がC/EBPαよりも脂肪細胞分化誘導能が高いことが伺える。これらPPARγとC/EBPαの発現量は終末分化時期に増加し，これらの発現は早期分化時期に機能する転写因子によって制御される。早期分化時期にはC/EBPβ，C/EBPδといった転写因子の発現が一過性に上昇する。3T3-L1細胞を用いた解析から，C/EBPβは，細胞内のセカンドメッセンジャーであるcAMP濃度の上昇に反応して，C/EBPδはグルココルチコイドシグナルに反応して一過的に発現量が上昇する。これら転写因子がPPARγとC/EBPα遺伝子のプロモーター領域に直接結合することで転写を制御していることは明らかになっているが，この転写因子のカスケードには未だ不明な点が残っている。例えば，C/EBPβ，C/EBPδダブルノックアウトマウスの胚性線維芽細胞では，PPARγとC/EBPαの発現が全く誘導されず脂肪細胞への分化が完全に抑制されるのに対して，ダブルノックアウトマウスの個体では脂肪細胞数の減少は認められたが，分化した脂肪細胞ではPPARγとC/EBPαが正常に発現していた。つまり，C/EBPβ，C/EBPδ→PPARγ，C/EBPαといったカスケード以外に未知の転写因子を介したPPARγ，C/EBPαの発現誘導経路が存在する可能性がある。また，この経路は脂肪細胞だけでなく，他の細胞種との相互作用によって誘導される可能性があることから，脂

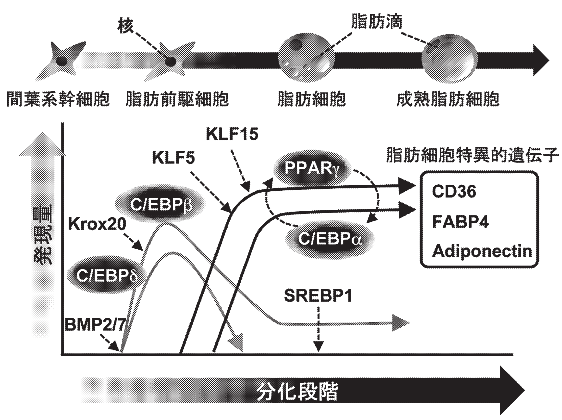

図1　脂肪細胞の分化過程

脂肪細胞の形成プロセスは，間葉系幹細胞が脂肪前駆細胞への分化する過程と脂肪前駆細胞が脂肪細胞へと分化する過程から構成される。脂肪前駆細胞は，C/EBPβ，C/EBPδといった転写因子の発現を一過性に増加することで脂肪細胞への分化を開始する。これら両者の転写因子によってPPARγ，C/EBPαの転写因子の発現が増加することで脂肪細胞特異的な遺伝子（CD36，FABP4，Adiponectin）の発現が増加する。これによって細胞内に中性脂肪を蓄積し，成熟した脂肪細胞へと変化する。

肪細胞の単独培養による研究に限界があることが否めない。

Krüppel-like factor（KLF）ファミリーはZnフィンガー型の転写因子であり，DNAのCACCC配列やGCリッチ配列に結合して転写を制御する。KLFファミリーは個体の発生や分化あるいは悪性腫瘍といった病態の形成に関与する因子であり，KLFファミリーの中でもKLF5，KLF15は，C/EBPファミリー以外でPPARγの発現を誘導することが明らかになっている[11)]。KLF5のヘテロ欠損マウスでは，C/EBPβ，C/EBPδの発現量は変化しないものの脂肪量が減少，脂肪細胞の小型化，そして脂肪細胞特異的遺伝子の発現抑制が引き起こされる。同様にKLF15をNIH-3T3細胞で過剰発現させた場合，PPARγの発現が上昇し，脂肪細胞への分化が誘導されるが，この条件下ではC/EBPαの発現上昇は認められない。さらにPPARγノックアウトマウスの胚性線維芽細胞にKLF15を過剰発現させても，脂肪蓄積が認められない[12)]。つまりKLF15は，PPARγの発現を誘導することで脂肪細胞分化を調節していると言える。これらのことから，脂肪細胞分化にはPPARγ，C/EBPαといったマスターレギュレーターの発現誘導が必要であるが，それらの誘導カスケードには幾つかの経路が存在し，今後も新たな経路の発見が期待される。

4．脂肪細胞由来の生理活性物質

肥満は糖尿病や心血管系疾患，非アルコール性脂肪性肝疾患といった様々な肥満関連疾患を誘発するリスクファクターである。また近年では上記の疾患だけでなく，肥満体型の成人はワクチンの効果が弱いといった免疫機能の低下や，BMIが高い人で老化細胞が増加するといった報告がある。肥満が上記の疾患に関係する要因として，貯蔵器官としてではなく内分泌器官としての脂肪細胞のはたらきにあると考えられる。脂肪細胞は中性脂肪の分解によって生じる遊離脂肪酸を分泌するだけでなく，生理活性タンパク質も細胞外に分泌する。これを総称してアディポカイン／アディポサイトカインと呼ぶ。脂肪細胞から分泌されたアディポカインは血管を介して他の臓器の細胞を刺激し，プラスとマイナスの作用を惹起する。これまでに報告されたアディポカインとしてtumor necrosis factor-α (TNF-α), interleuikin-6 (IL-6), IL-1β, plasminogen activator inhibitor - 1(PAI - 1)，nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)，アディポネクチン，レプチンなどがある（図2）。また，アディポカインの分類には，インスリン抵抗性やメタボリックシンドロームを亢進するものを悪玉，逆に改善するものを善玉と慣用的に呼ぶ場合がある。以下に代表的なアディポカインの作用を説明する。

① TNF-αはマクロファージから産生されるサイトカインとしてよく知られているが，肥大化した成熟脂肪細胞からも産生されることが明らかとなっている。分泌されたTNF-αは，肝臓や骨格筋，脂肪組織の細胞表面に局在するTNF-α受容体に結合すると細胞内シグナル経路を介してインスリン受容体の基質であるinsulin receptor substrate-1 (IRS-1) のセリン残基をリン酸化する。その結果，IRS-1以降のシグナルが伝達されず，インスリン抵抗性を引き起こす。

② IL-6は脂肪細胞への早期分化時期に発現と分泌が著しく増加する。各臓器におけるIL-6の効果については様々な議論があり，臨床データやモデル動物を用いた結果から，骨格筋においては脂肪酸のβ

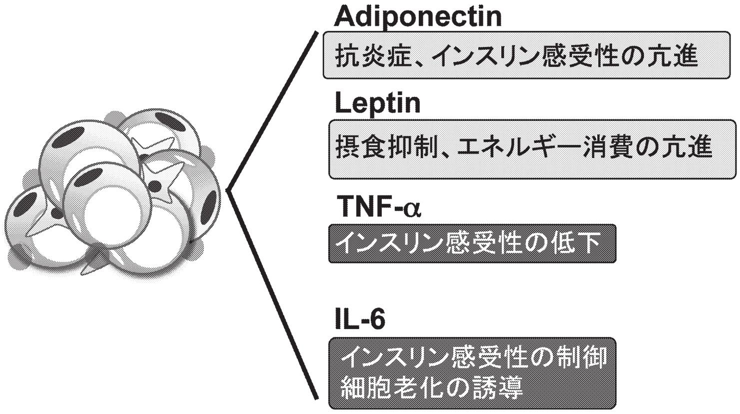

図2 代表的なアディポカイン

酸化の亢進やインスリン感受性を亢進するといった面があるのに対して，肝臓においてはインスリン抵抗性を惹起することで糖代謝を負に制御するといった真逆の側面が報告されている。このようにIL-6が糖代謝制御やインスリン感受性について二面性をもつ理由として，IL-6受容体の構造が細胞によって異なる点とIL-6受容体の形成する複合体の違いによるのではないかと示唆されている。また，IL-6は個体老化と細胞老化を結びつけるSenescence-Associated Secretory Phenotype（SASP）と呼ばれる現象を誘導する因子であることも報告されており，脂肪細胞由来の細胞老化因子として今後の研究が期待されている[13]。

③アディポネクチンは脂肪前駆細胞から脂肪細胞への分化に伴って分泌量が増加する一方で，脂肪細胞の肥大化に伴って分泌量は減少する[14]。アディポネクチンは，骨格筋や肝臓のアディポカイン受容体と結合することで，細胞内エネルギーセンサーであるAMP-activated protein kinase（AMPK）やPPARαを活性化することで脂肪酸のβ酸化の促進やインスリン非依存的なグルコースの取り込み促進といった生理作用を持つ。

④レプチン[15]は，脂肪細胞から分泌され視床下部の満腹中枢を刺激して食欲を抑制すると同時に骨格筋や肝臓にも作用し，グルコース取り込みの促進やインスリン受容体の感受性を亢進する。脂肪細胞の肥大化に伴いレプチンの分泌量も増加するため，食欲が低下し一時的に肥満は抑制される。しかし，血中レプチンの濃度が慢性的に高値を示すと，視床下部のレプチン受容体はレプチンに対する感受性が鈍り，満腹中枢を刺激する作用が減弱し，その結果レプチンによる食欲抑制作用は消失し，摂食行動が活発化する。これ以外にもいくつかのアディポカインの発見が報告されており，今後もさらに増加すると考えられる。アディポカインが多臓器のインスリン抵抗性や感受性を制御することから，糖尿病や他の肥満関連疾患の予防にアディポカインの分泌制御が標的になっている。現に食品分野では，アディポネクチンの発現を亢進する成分の探索が大々的に進められている。

5．食品成分による脂肪細胞の制御：脂肪細胞分化の抑制

食物が生体に与える機能として，糖質，タンパク質，脂質，ビタミン等必要な栄養素を供給して生命を維持する一次機能，味覚，嗅覚，視覚，聴覚などの五感を介したおいしさを感じさせる二次機能，そして生体防御，体調リズム調節，老化抑制，疾患の予防，疾病の回復調節などの生体調節機能（三次機能）がある。近年の研究で特に注目されているのが三次機能であり，当然，肥満の予防・改善の為の食品成分の探索とその機能解析が広く行われている。本章では私が見出した肥満予防の効果を持つ食品成分とその分子機構について解説する。

チョコレートやココアの原料であるカカオマスは一般的にも広く知られており，例えば，カカオの健康促進効果として，コレステロール排泄促進作用や冠動脈疾患予防効果はよく知られている。動脈硬化やインスリン抵抗性などの肥満に関連する疾病の予防効果もヒト試験をはじめとして報告されているが，その詳細な作用機構と有効成分については，まだ十分に解明されていない。そこでカカオ豆抽出物が脂肪の蓄積と脂肪細胞への分化に及ぼす影響について，動物実験で検証し，培養細胞実験で作用機構の検討を行った。本研究では，カカオマスをヘキサン脱脂した後に，50％エタノールで抽出したものをカカオ豆抽出物として，これを混合した飼料を4週齢の雄性マウスに1週間摂取させたところ，カカオ豆抽出物は体重量の増加を抑制し白色脂肪組織重量を有意に低下した。また，カカオ豆抽出物摂取群では，血漿中の中性脂肪の減少とアディポネクチンの増加が認められた。さらに，マウスから採取した脂肪細胞を用いて脂肪細胞分化のマスターレギュレーターであるPPARγとC/EBPαの発現がカカオ豆抽出物の摂取で低下した。つまり，カカオ抽出物中に含まれる食品成分がPPARγとC/EBPαの発現量を減少することで脂肪細胞分化を抑制し，その結果，肥満を抑制したと考えられた。続いて脂肪細胞分化を抑制するカカオ豆抽出物中の有効成分を3T3-L 1細胞を用いて探索した。カカオ豆抽出物をエタノールと水の混合溶媒で4つのフラクションに分画したところ，特定のフラクションが3T3-L1細胞の分化抑制効果を示したので，そのフラクションを高速液体クロマトグラフィーで分析したところ，メチルキサンチン誘導体であるテオブロミン（3,7-ジメチルキサンチン）が主要ピークとして検出された。そこで，テオブロミンを3T3-L1細胞に処理したところ，カカオ豆抽出物と同様にテオブロミンの濃度依存的に細胞内の脂肪蓄積量の減少，PPARγ，C/EBPαの発現量の低下，さらに早期分化時期の転写因子であるC/EBPβの発現量の低下が認められた。つまりこれらの結果からチョコレートやココアによる肥

満予防効果の一端は，テオブロミンによるものであることが明らかとなった。

肥満や糖尿病に代表される生活習慣病に対する食品成分の効果は広く研究されているが，その分子機構の解析は不明な点が多く残っている。特に食品成分の標的分子が何であるかは重要な情報であるにも関わらず往々にして明らかとなっていない。そこで，脂肪細胞への分化抑制効果を持つテオブロミンの標的分子の解析を行った。テオブロミンと同じメチルキサンチン誘導体に属するカフェイン（1,3,7-トリメチルキサンチン）は，脳内の前脳基底部の細胞膜に局在するアデノシン受容体とアデノシンの結合を阻害することで睡眠作用を阻害することが報告されている[16]。カフェインと同様にテオブロミンもアデノシン受容体と結合するのかを3T3-L1細胞の細胞抽出液で解析したところ，テオブロミンは，アデノシン受容体の４つのアイソフォームの内，アデノシン受容体Ａ１に特異的に結合することが示された。さらに，アデノシン受容体A1をsiRNAでノックダウンした3T3-L1細胞では，テオブロミンによる分化抑制効果が消失した。また，in vivoでのテオブロミンとアデノシン受容体A1の相関性を検討するために，精巣周辺脂肪組織にアデノシン受容体A1のsiRNAを導入した雄性マウスにテオブロミンを投与したところ，コントロールsiRNAを導入した脂肪組織では，テオブロミン投与によって脂肪重量（図３）およびPPARγの発現量が減少した。一方，アデノシン受容体A1のsiRNAを導入した脂肪組織では，テオブロミン投与の効果は消失した。これらの結果から，テオブロミンはアデノシン受容体A1を標的として脂肪細胞の分化を抑制し，脂肪量の増加を抑制していることが判明した。さらに，アデノシン受容体A1の下流シグナルを解析したところ，脂肪細胞においてアデノシンと結合したアデノシン受容体A1は，細胞内のセカンドメッセンジャーであるcAMP濃度を上昇することで，特定の転写因子を活性化し，脱SUMO化酵素（SENP2）の発現を増加した。脂肪細胞の早期分化時期の転写因子であるC/EBPβはSUMO化されることで分解が促進する。つまり，SENP2の発現増加はC/EBPβのタンパク質安定性の上昇に繋がる。この細胞内シグナル経路に関してテオブロミンは，アデノシンとアデノシン受容体A1との結合を競合的に阻害することで，SENP2の発現を低下することでC/EBPβの分解を促進し，結果，脂肪細胞への分化を抑制することが明らかとなった（図４）。

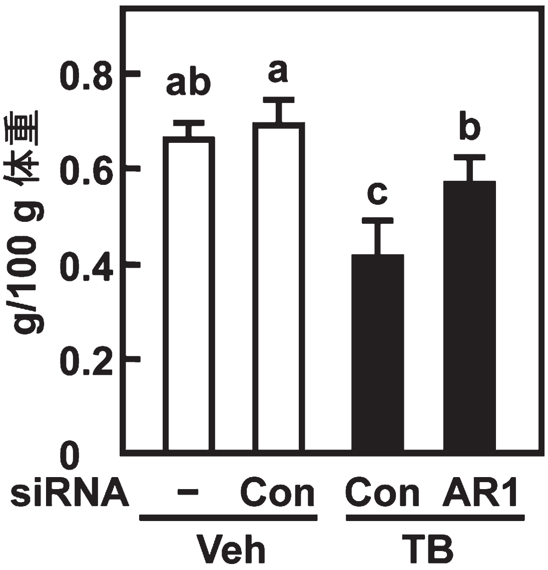

図３　テオブロミンによる脂質蓄積抑制効果に対するアデノシン受容体A1の関与
５週齢の雄性ICRマウスの精巣上体周辺の脂肪組織にAteloGeneと混合したsiRNA（Con； control, AR1；Adenosine receptor 1）を注入し，テオブロミン（TB；0.2mg/kg体重）もしくはVehicle（Veh）を７日間経口投与した（n＝５）。その後，マウスを解剖して精巣上体周辺の脂肪組織重量を測定した。□はVehicle投与群，■はテオブロミン投与群を示す。異なるアルファベット間に有意差（$p<0.05$）があることを示す。

６．食品成分による脂肪細胞の制御：アディポカインの分泌抑制

肥満状態の脂肪組織は慢性炎症状態であり，慢性炎症状態の脂肪細胞から分泌される炎症性のアディポカインは，骨格筋や肝臓といった他組織のインスリン抵抗性を惹起する。つまり，脂肪細胞から分泌される炎症性アディポカインの産生を抑制することはインスリン抵抗性の予防に繋がる。そこで植物由来のポリフェノール化合物とメチルキサンチン誘導体を用いて，3T3-L1細胞から分泌される炎症性のアディポカインの抑制効果を調べた。その結果，テオフィリン（1,3-ジメチルキサンチン）が低濃度（100nM）で脂肪細胞から分泌されるIL-6量を減少させることが示された。テオフィリンは元来茶葉に含まれる微量成分であり，古くから気管支喘息に対して濃いお茶が有効であることが知られており，その有効成分がテオフィリンである。テオフィリンによるIL-6分泌抑制作用を明らかにするために，IL-6の発現を間接的に制御する核内受容体のグルココルチコイド受容体（GR）とテオフィリンの関

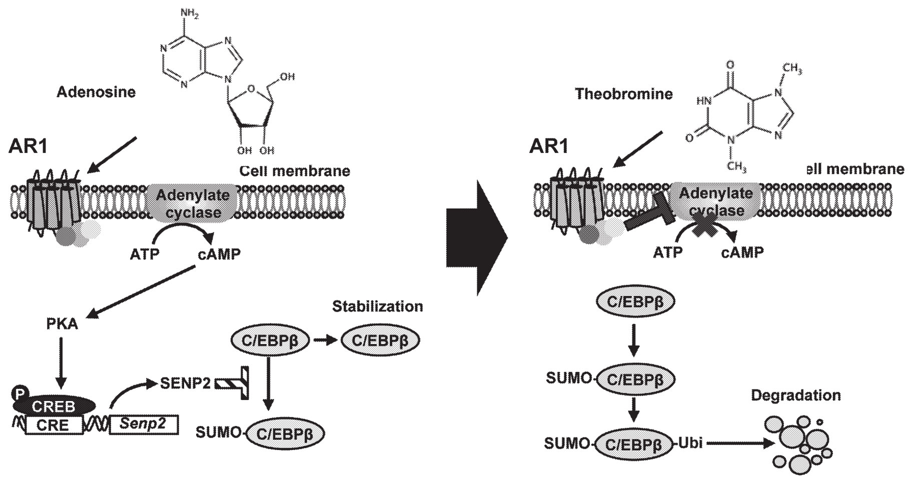

図4　テオブロミンが脂肪細胞への分化を抑制する概略図
テオブロミン非存在下では，アデノシンがアデノシン受容体1（AR1）と結合し，下流シグナルを活性化する。それによってC/EBPβタンパク質が安定化することで脂肪細胞への分化が亢進する。一方，テオブロミン存在下では，テオブロミンがAR1とアデノシン受容体1との結合を競合的に阻害することで下流シグナルが抑制される。その結果，C/EBPβタンパク質の分解が亢進し，脂肪細胞への分化および脂質蓄積が抑制される。

係性を解析した。GRのリガンドであるグルココルチコイドは糖代謝を制御するホルモンであり，血中グルココルチコイドの慢性的過剰状態であるクッシング症候群では血中IL-6の上昇や肥満，糖尿病を誘導する。実際に3T3-L1細胞にグルココルチコイドを処理したところ，IL-6の発現と分泌が著しく増加した。そして，グルココルチコイドとテオフィリンを同時に処理すると，GRのタンパク質発現レベルに影響を示さなかったが，テオフィリンによって標的遺伝子のDNAと結合するGRの量が減少することが示された。また，蛍光顕微鏡観察の結果からテオフィリンはGRの核内蓄積を抑制することが示された。テオフィリン結合担体と3T3-L1細胞の抽出物を混合しプルダウンを行ったところ，テオフィリンはGRと相互作用することが示された。これらの結果から，テオフィリンは細胞内のGRと相互作用することでGRの核内蓄積を抑制し，その結果，IL-6の発現と分泌を抑制することが明らかとなった。さらに，*in vivo*でもテオフィリンの効果を検証する為にグルココルチコイドを含んだ水を自由飲水させた雄性マウスにテオフィリン混餌飼料を5週間自由摂食させた。グルココルチコイドの摂取により脂肪細胞でのIL-6の発現と血中IL-6量は有意に増加し，さらに空腹時血糖値の上昇も認められた。そしてテオフィリン摂食群でグルココルチコイドによって上昇したこれらパラメーターはコントロール群と同程度まで低下することが示された（図5）。

以上の結果から，茶葉含有のテオフィリンは脂肪細胞のGRを標的とすることでIL-6の分泌を抑制し，その結果血糖値の上昇を抑制することが示された。本研究により，カカオ豆に含まれるテオブロミンと茶葉含有のテオフィリンがそれぞれ脂肪蓄積の抑制と炎症性アディポカインの減少効果を示すことが明

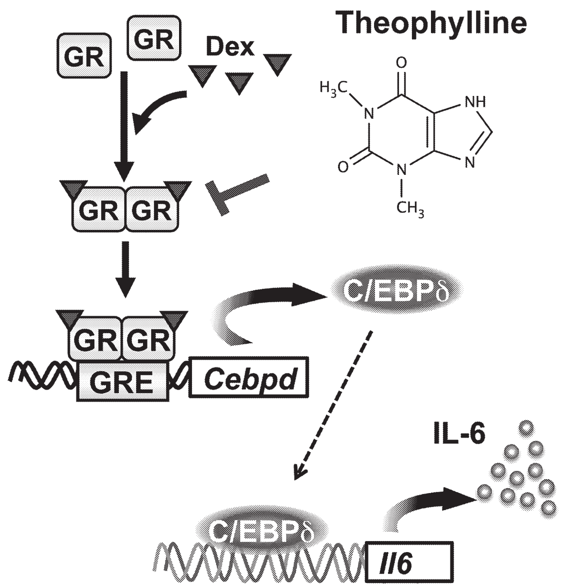

図5　テオフィリンによるIL-6の分泌抑制機構
グルココルチコイド（Dex）と結合したグルココルチコイド受容体（GR）は核内に移行後，転写因子としてC/EBPδの発現を誘導する。それにより誘導されたC/EBPδはIL-6の発現を増加する。テオフィリンは，GRと相互作用することでGRの核内移行を抑制する。その結果，間接的にIL-6の発現・分泌が抑制される。

らかになった。今後，培養細胞とマウス実験の結果を元にヒト介入試験を実施することでヒトにおける効果も検証する必要がある。しかし，食事は医薬品と異なり複数の成分を同時に摂取することから，今回の様な単独の成分を摂取させるのではなく，テオブロミンではカカオ豆，テオフィリンでは茶葉といった素材を摂取した場合のデータが必要になると考えられる。

７．肥満，脂肪細胞を標的としたこれからの研究分野

糖尿病や動脈硬化といった疾患と肥満の関連性は広く研究されている一方で，超高齢社会となった日本の問題である「老化」とくに認知症と肥満，脂肪細胞の研究はまだまだ発展途上である。近年，米国の研究グループにおいて，中高齢者で BMI が比較的高値を示すことが，認知機能に負の影響を与える可能性が報告された[17)]。また，マウス実験において，生後２年の老化したマウスに生物種に広く存在する古典的な補酵素であるニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（nicotinamide adenine dinucleotide：NAD^+）を投与することで，マウスの細胞が生後６ヶ月の若年マウスの細胞と同じ活性を取り戻し，アルツハイマー病に代表される老化関連疾患が改善されることが見出された[18)]。この NAD^+を合成する酵素は，全身に普遍的に局在しているものの，脂肪細胞で発現した NAMPT でのみ，血中に分泌され血液脳関門を通過することで，脳内での NAD^+の合成を賦活化することも分かっている[19),20)]。脂肪細胞での NAMPT の発現制御機構についてはまだ不明な点が多く残っているものの，脂肪細胞の抗老化研究のターゲットであることが示唆される。すでに文部科学省は，老化研究を本格化させる方針を固め，2017年度予算の概算要求に盛り込むことを表明している。これを追い風にして脂肪細胞を標的とした抗老化作用のある物質の探索や同定，それを用いた応用研究が進むことが期待される。

８．お わ り に

以上，肥満と肥満関連疾患における脂肪細胞のはたらきとそれを制御する食品成分について概説した。現在，肥満の原因として運動不足や過食，遺伝などが挙げられている。2005年に内科系学会から「メタボリックシンドローム」という疾患概念が提唱された。この提唱に伴い肥満や脂肪細胞を対象として研究は著しく進展した。それは食品成分を用いた肥満予防においても例外ではない。しかし，本稿でも述べたように，食品成分による効果や作用機序は明らかになっているものの，その詳細な分子機構の解明は発展途上である。また，医薬品では安全性確保のために化合物の標的分子を同定することは当然の工程であるが，食品成分の標的分子の同定はなおざりになっている場合が多い。それ故に今後，食品成分の標的分子の同定といったケミカルバイオロジー分野が重要になると考えられる。

９．謝　　辞

本稿における著者の研究の一部は，文部科学省科学研究費補助金（若手研究Ｂ）及び本庄国際奨学財団の「食と健康」研究助成金の一環として行われた。本研究を遂行するにあたりご助力頂いた神戸大学農学部の芦田均教授に深く感謝申し上げます。

参 考 文 献

1） Kajimura, S. and Saito, M., A new era in brown adipose tissue biology: molecular control of brown fat development and energy homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 76, 225–249, 2014.
2） Yoneshiro, T., Aita, S., Matsushita, M., Kayahara, T., Kameya, T., Kawai, Y., Iwanaga, T. and Saito, M., Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest*. 123, 3404–3408, 2013.
3） Kazak, L., Chouchani, E. T., Jedrychowski, M. P., Erickson, B. K., Shinoda, K., Cohen, P., Vetrivelan, R., Lu, G. Z., Laznik-Bogoslavski, D., Hasenfuss, S. C., Kajimura, S., Gygi, S. P. and Spiegelman, B. M., A creatine-driven substrate cycle enhances energy expenditure and thermogenesis in beige fat. *Cell*. 163, 643–655, 2015.
4） Rosenwald, M., Perdikari, A., Rülicke, T. and Wolfrum, C., Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. Nat Cell Biol. 15, 659–667, 2013.
5） Vodyanik, M. A., Yu, J., Zhang, X., Tian, S., Stewart, R., Thomson, J. A. and Slukvin, II., A mesoderm-derived precursor for mesenchymal stem and endothelial cells. *Cell Stem Cell*. 7, 718–729, 2010.
6） Wang, E. A., Israel, D. I., Kelly, S. and Luxenberg, D. P., Bone morphogenetic protein-2 causes

commitment and differentiation in C3H10T1/2 and 3T3 cells. *Growth Factors* 9, 57-71, 1993.
7) Tseng, Y. H., Kokkotou, E., Schulz, T. J., Huang, T. L., Winnay, J. N., Taniguchi, C. M., Tran, T. T., Suzuki, R., Espinoza, D. O., Yamamoto, Y., Ahrens, M. J., Dudley, A. T., Norris, A. W., Kulkarni, R. N. and Kahn, C. R., New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature* 454, 1000-1004, 2008.
8) Kennell, J. A. and MacDougald, O. A., Wnt signaling inhibits adipogenesis through beta-catenin-dependent and -independent mechanisms. *J Biol Chem*. 280, 24004-24010, 2005.
9) Lefterova, M. I. and Lazar, M. A., New developments in adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab*. 20, 107-114, 2009.
10) He, W., Barak, Y., Hevener, A., Olson, P., Liao, D., Le, J., Nelson, M., Ong, E., Olefsky, J. M. and Evans, R.M., Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor gamma knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100, 15712-15717, 2013.
11) Oishi, Y., Manabe, I., Tobe, K., Tsushima, K., Shindo, T., Fujiu, K., Nishimura, G., Maemura, K., Yamauchi, T., Kubota, N., Suzuki, R., Kitamura, T., Akira, S., Kadowaki, T. and Nagai, R., Kr?ppel-like transcription factor KLF 5 is a key regulator of adipocyte differentiation. *Cell Metab*. 1, 27-39, 2005.
12) Mori, T., Sakaue, H., Iguchi, H., Gomi, H., Okada, Y., Takashima, Y., Nakamura, K., Nakamura, T., Yamauchi, T., Kubota, N., Kadowaki, T., Matsuki, Y., Ogawa, W., Hiramatsu, R. and Kasuga, M. Role of Kr?ppel-like factor 15 (KLF15) in transcriptional regulation of adipogenesis. *J Biol Chem*. 280, 12867-1275, 2005.
13) Coppé, J. P., Desprez, P. Y., Krtolica, A. and Campisi, J., The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*. 5, 99-118, 2010.
14) Yoon, M. J., Lee, G. Y., Chung, J. J., Ahn, Y. H., Hong, S. H. and Kim, J. B. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes*. 55, 2562-70, 2006.
15) Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. and Friedman, J. M., Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372, 425-432, 1994.
16) Lazarus, M., Shen, H. Y., Cherasse, Y., Qu, W. M., Huang, Z. L., Bass, C. E., Winsky-Sommerer, R., Semba, K., Fredholm, B. B., Boison, D., Hayaishi, O., Urade, Y. and Chen, J. F., Arousal effect of caffeine depends on adenosine A 2 A receptors in the shell of the nucleus accumbens. *J Neurosci*. 31, 10067-10075, 2011.
17) Kiliaan, A. J., Arnoldussen, I. A. and Gustafson, D. R. Adipokines: a link between obesity and dementia? *Lancet Neurol*. 13, 913-923, 2014.
18) Gomes, A. P., Price, N. L., Ling, A. J., Moslehi, J. J., Montgomery, M. K., Rajman, L., White, J. P., Teodoro, J. S., Wrann, C. D., Hubbard, B. P., Mercken, E. M., Palmeira, C. M., de Cabo, R. , Rolo, A. P., Turner, N., Bell, E. L. and Sinclair, D. A. Declining NAD（＋） induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell* 155, 1624-1638, 2013.
19) Stromsdorfer, K. L., Yamaguchi, S., Yoon, M. J., Moseley, A. C., Franczyk, M. P., Kelly, S. C., Qi, N., Imai, S. and Yoshino, J. NAMPT-Mediated NAD^+ Biosynthesis in Adipocytes Regulates Adipose Tissue Function and Multi-organ Insulin Sensitivity in Mice. *Cell Rep*. 16, 1851-1860, 2016.
20) Yoon, M. J., Yoshida, M., Johnson, S., Takikawa, A., Usui, I., Tobe, K., Nakagawa, T., Yoshino, J. and Imai, S. SIRT 1-Mediated eNAMPT Secretion from Adipose Tissue Regulates Hypothalamic NAD^+ and Function in Mice. *Cell Metab*. 21, 706-717, 2015.

Prevention Mechanism of Food Factors for Obesity and Obesity-Related Disorder

Takakazu MITANI

Food Science and Biotechnology Division, Department of Agriculture,
Graduate School of Science and Technology, Shinshu University

Summary

In developed countries, including Japan, obesity population is increasing. Obesity is induced by the hypertrophy of adipocytes, and the risk of lifestyle-related diseases, such as type 2 diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases, are increased by biologically active substance derived from hypertrophy adipocytes. Overeating and faddy eating induces the hypertrophy of adipocytes. Therefore, it is important to research the effects of food factors for anti-obesity in worldwide. Furthermore, the rate of senescent cells is more in obesity patients than that in normal weight persons. Thus, adipocytes are perceived, as target cells in anti-aging study. This review explains the basic observation of adipocyte and introduces the molecular mechanisms of food factors for prevention of obesity and obesity-related diseases.

Key words: obesity, adipocyte, adipokine, food factor