

研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	京都大学大学院農学研究科 食品生物科学専攻 栄養化学分野
氏 名	小栗 靖生
研究テーマ	加齢に伴う糖質摂取の増加における褐色脂肪細胞の役割の解明と生活習慣病治療への応用

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

【研究目的】

褐色脂肪細胞は、エネルギー消費量を増加させ、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。褐色脂肪の発現は加齢に伴い低下し、脂肪蓄積や耐糖能異常と関連することがヒトにおいても明らかとなっている。また、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という報告がある。褐色脂肪は栄養素の取り込み、消費や内分泌因子を介して全身の糖代謝調節に関わることも明らかとなっている。これらのことから、加齢に伴う褐色脂肪の減少は、糖質摂取の増加に関与する可能性が考えられる。しかし、褐色脂肪細胞のこれらの機能を介した全身の代謝調節が、糖質の摂食行動を制御するメカニズムは未解明である。

本研究では、褐色脂肪細胞の欠損モデルマウスおよび活性化モデルマウスを作製し、褐色脂肪と糖質の摂取調節の関係について検討した。

【研究手法】

C57BL/6J 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することで BAT 欠損マウスを作製した。コントロール群には、偽手術を施した。加えて、C57BL/6J マウスに選択的β3 アドレナリン受容体作動薬を投与することで、BAT の活性化モデルマウスを作製した。コントロール群には、生理食塩水を投与した。これらマウスに対し、通常食と高糖質食を用いて、食事選択試験を行った。また、本機序に関わる調節因子を探索した。

【研究成果】

BAT 欠損マウスおよびコントロールマウスにおける高糖質食の摂取量を評価したところ、高糖質食の摂取量は、BAT 欠損マウスではコントロールマウスと比較して高値であった。一方で、通常食の摂取量は、両群において統計学的に有意な差異を認めなかった。一方、選択的β3 アドレナリン受容体作動薬、または、生理食塩水の投与時における高糖質食の摂取量を評価したところ、高糖質食の摂取量は、選択的β3 アドレナリン受容体作動薬群では、生理食塩水投与群と比較して低値であった。

高糖質食に対する摂食行動に影響を及ぼす液性因子として、Fibroblast Growth Factor 21（FGF21）の血中濃度、および、BAT での発現量を評価した。このために、選択的β3 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β3 アドレナリン受容体作動薬の投与により、血中 FGF21 濃度は、生理食塩水投与群と比較して著しく増加した。また、選択的β3 アドレナリン受容体作動薬の投与群では、生理食塩水の投与群と比較して、BAT における *Fgf21* 発現が高値であった。

研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

所	属	京都大学大学院農学研究科 食品生物科学専攻 栄養化学分野
氏	名	小栗 靖生

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Ichitaro Abe, <u>Yasuo Oguri</u> , Anthony R P Verkerke, Lauer B Monteiro, Carly M Knuth, Christopher Auger, Yunping Qiu, Gregory P Westcott, Saverio Cinti, Kosaku Shinoda, Marc G Jeschke, Shingo Kajimura. 「Lipolysis-derived linoleic acid drives beige fat progenitor cell proliferation」. 『 <i>Dev Cell</i> 』. 57(23), pp2623-37, e8, 2022.
2	Futoshi Furuya, Yoshihito Fujita, Naomi Matsuo, Hiroto Minamino, <u>Yasuo Oguri</u> , Nozomi Isomura, Kaori Ikeda, Kohei Takesue, Ying Li, Aki Kondo, Fumika Mano, Nobuya Inagaki. 「Liver autophagy-induced valine and leucine in plasma reflect the metabolic effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin」. 『 <i>EBioMedicine</i> 』. 86, pp104342, 2022.
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023年12月	第22回日本栄養改善学会近畿支部会学術総会、森新、 <u>小栗靖生</u> 、松居翔、都築巧、佐々木努、褐色脂肪細胞の栄養素摂取の制御における役割の解明
2	2023年11月	第62回日本栄養・食糧学会近畿支部大会、森新、 <u>小栗靖生</u> 、松居翔、都築巧、佐々木努、褐色脂肪細胞を介した糖質摂取の調節機構の解析
3	2023年7月	第96回日本内分泌学会学術総会、 <u>小栗靖生</u> 、森新、松居翔、都築巧、佐々木努、褐色脂肪細胞を介した栄養代謝調節機構の検討
4	2023年5月	第77回日本栄養食糧学会大会、森新、 <u>小栗靖生</u> 、松居翔、都築巧、佐々木努、褐色脂肪細胞を介した摂食調節機構の解析
5	2023年3月	日本生理学会第100回記念大会、森新、 <u>小栗靖生</u> 、松居翔、都築巧、佐々木努、熱産生脂肪細胞の糖質摂取制御における役割の解明
6	2023年1月	第26回アディポサイエンスシンポジウム、森新、 <u>小栗靖生</u> 、松居翔、都築巧、佐々木努、熱産生脂肪細胞の糖質摂取制御における役割の解明
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		