

肥満と脂肪・エネルギー代謝に関する食品機能学的研究

誌名	日本栄養・食糧学会誌 : Nippon eiy ō shokury ō gakkaiishi = Journal of Japanese Society of Nutrition and Food Science
ISSN	02873516
著者名	河田, 照雄
発行元	日本栄養・食糧学会
巻/号	67巻3号
掲載ページ	p. 119-125
発行年月	2014年6月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター

Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



肥満と脂肪・エネルギー代謝に関する食品機能学的研究

(平成 25 年度日本栄養・食糧学会学会賞受賞)

河 田 照 雄^{*1}

(2013 年 10 月 25 日受付; 2013 年 12 月 9 日受理)

要旨: 肥満や生活習慣病の予防・改善のための基礎および応用への基盤研究を行った。肥満の発症において重要な脂肪細胞の形成制御機構のマスターレギュレーターである核内受容体とそのリガンドに焦点を当て研究を進めた。その結果、内因性の核内受容体のリガンドを見出すとともに、その機能について明らかにした。また、肥満から発症するインスリン抵抗性の主要因である脂肪組織の炎症反応を食品成分で抑制することにより、それらの疾患が改善することを明らかにした。さらに、生体のエネルギー代謝制御に重要であることが明らかとなってきた脂肪組織で発現する褐色様脂肪細胞の発生抑制にも炎症反応が関与することを明らかにした。本稿では、肥満に関連する疾病と生体内成分および食品由来成分の関連について脂肪細胞とエネルギー代謝の面から解説した。

キーワード: 肥満, 脂肪細胞, 食品機能, 核内受容体, エネルギー代謝

現在、世界には 15 億人にも上る肥満者がおり、生活習慣病の発症や医療費の増大の問題が生じている¹⁾。肥満は数多くの病気を引き起こす要因と考えられ、そのような状態を「肥満症」と呼んで医学的な治療対象となる。このような疾患に対して薬物療法や運動療法、食事療法が用いられている。さらに、穏やかに生体機能を調節する食品の機能性の利用は、個人の食生活が密接に関連する肥満症や生活習慣病などの予防・改善策として有効性の高い戦略となりうる。筆者は、肥満や生活習慣病に対してそのようなスタンスで長年研究を行ってきた。本稿では、脂肪細胞の機能制御と食品由来機能性成分を中心とした最近の研究の概要を紹介したい。

1. 白色脂肪細胞機能の制御と食品成分

肥満症やメタボリックシンドロームに対して有効な食品成分の機能としては、以下の項目があげられる。①エネルギー基質となる糖質、脂質の吸収抑制作用、②エネルギー消費亢進作用、③摂食抑制作用、④肥満状態の質的改善作用などである。①について、 α 1 グルコシダーゼや腓りパーゼの阻害作用を有する食品成分があげられ、茶葉ポリフェノールなどがすでに実用化されている。一方、難消化性デキストリンのように、それ自身が食事の糖や脂質を吸着することで腸内における吸収を抑制するものもある。②に関しては、茶カテキン²⁾や魚介類に

含まれるタウリン³⁾、トウガラシのカプサイシン⁴⁾⁵⁾などはエネルギー消費亢進作用を有し、それにより抗肥満作用を発揮するとされている。また、③の作用を有する成分としては、サプリメントとして既に市販されている α リポ酸や赤身魚に多く含まれるヒスチジンがあげられる。 α リポ酸は視床下部のアデノシンモノフォスフェート活性化タンパク質キナーゼ (AMPK) 活性の抑制により⁶⁾、またヒスチジンは視床下部のヒスタミンニューロン活性化により⁷⁾、摂食抑制作用を発揮することが明らかにされている。①～③とは異なり、④は体重の減少をきたすものではないが、脂肪組織の質的改善作用などを介して肥満状態の改善を図るものとして、各種ポリフェノールをはじめ、抗酸化作用を持つ物質が多く見出されている。このように、肥満症およびそれに伴う様々な疾患に対して科学的エビデンスに基づいた有用性を持つ食品素材の探索が行われ、数多くの有効成分が明らかにされている。筆者らは、生体内の糖・脂質代謝に関わる遺伝子の転写調節機能を有する核内受容体に着目し、その機能を活性化あるいは抑制させるような食品素材、機能性成分の探索を行ってきた。

特に白色脂肪細胞の分化および機能調節のマスターレギュレーターである核内受容体、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 γ (PPAR γ) に焦点を当て、それに関わる内因性および外因性因子を探索した。その結果、例え

* 連絡者・別刷請求先 (E-mail: fat@kais.kyoto-u.ac.jp)

¹ 京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻食品分子機能学分野 (611-0011 宇治市五ヶ庄京都大学宇治キャンパス)

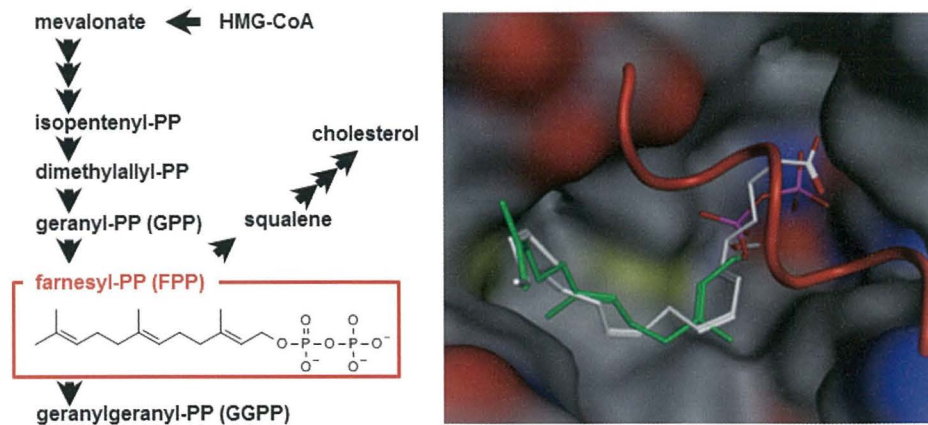


図 1 PPAR γ 内因性リガンド候補分子ファルネシルピロリン酸 (FPP)

コレステロールなどの合成に関わるイソプレノイド生合成経路の中間代謝物である FPP は脂肪細胞における内因性 PPAR γ のリガンドとして機能する (左)。FPP と PPAR γ のドッキングシミュレーションにより、FPP は PPAR γ のリガンド結合ポケットと安定的に結合することが判明した (右)⁸⁾。

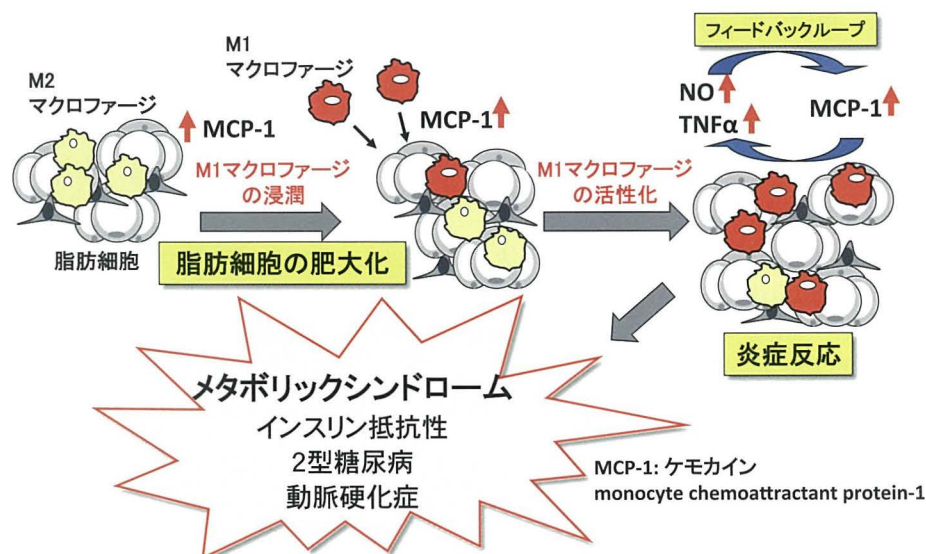
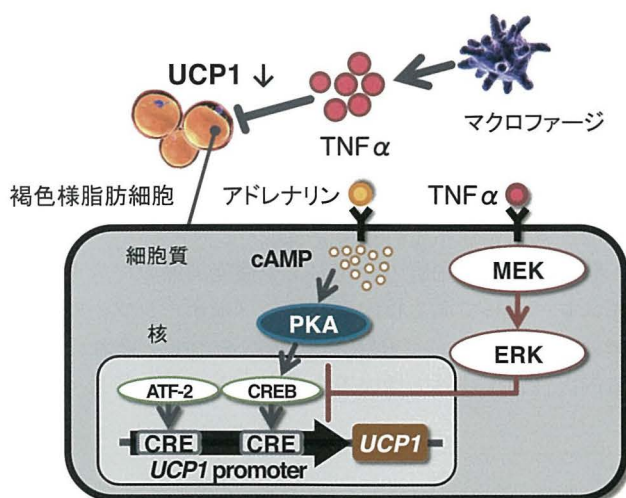


図 2 脂肪組織におけるケモカインと炎症反応

肥満状態では、脂肪組織での慢性的な炎症反応が惹起され、インスリン抵抗性が生じやすくなる。その結果、メタボリックシンドロームなど肥満関連の病態を発症させる。



←図 3 褐色様脂肪細胞 (ベージュ細胞あるいはブライト細胞とも呼ばれている) の炎症性因子による UCP1 発現の抑制機序

マクロファージから分泌される、炎症性サイトカイン TNF α などが脂肪細胞における UCP1 の発現誘導を抑制する。TNF α は、MEK-ERK 細胞内情報伝達経路を介して cAMP-protein kinase A (PKA)-cAMP response element binding protein (CREB) および cAMP-PKA-Activating transcription factor-2 (ATF-2) による UCP1 プロモーター上の 2 箇所の CRE の経路を抑制する²⁵⁾。

ば、食品由来の機能性成分の探索過程において、生体内の内因性因子としてイソプレノイド生合成経路のファルネシルピロリン酸 (FPP) (図1) を見出した。FPP は脂肪細胞内で生成され、分化を制御し細胞機能を改善することを見出した⁸⁾。また、その他にも外因性因子として、植物由来の成分を同定し、血糖値改善作用や脂質異常症の改善作用などを発揮することを明らかにしてきた。それらの知見については、他で詳細に解説したので参照されたい⁹⁾。

2. 肥満脂肪組織の炎症と食品成分による改善

現在、社会的に大きな問題になっている肥満によって誘発されるメタボリックシンドロームは、脂肪組織における炎症反応がその発症要因の一つであることが明らかになってきている¹⁰⁾。筆者らは、肥満状態では肥大化した腸間膜脂肪組織で走化性サイトカインとして知られている単球走化性タンパク質-1 (MCP-1) の発現が増加し、それによってマクロファージが脂肪組織に浸潤し、活性化することを明らかにした¹¹⁾。さらに浸潤したマクロファージから腫瘍壊死因子 α (TNF α) や一酸化窒素 (NO) などの炎症性因子が過剰に生成され、脂肪組織における炎症反応をさらに亢進させる。このような慢性炎症反応の亢進が、インスリン感受性の低下を引き起こし2型糖尿病などの生活習慣病を発症させている (図2)¹⁰⁾。

また近年、脂肪組織ではM1およびM2の2種類のマクロファージの比率が重要であることが明らかにされている。即ち、肥満の進行とともにTNF- α やインターロイキン-6 (IL-6) など炎症性サイトカインを分泌するM1マクロファージが脂肪組織に浸潤する。一方、抗炎症作用を有する常在性のM2マクロファージは減少することが報告されている¹²⁾。興味深いことに、M2マクロファージからはカテコールアミンが局所的に分泌され、脱共役タンパク質 (UCP1) の発現を誘導するとの報告がある¹³⁾。したがって、肥満状態での肥大化脂肪細胞から分泌される走化性サイトカインの発現・分泌を制御し、M1マクロファージの浸潤を抑制するとともに、M2マクロファージを増加させることにより、生活習慣病を改善もしくは予防できると考えられる。

日本型食生活は、魚などの魚介類や野菜などの植物性食品を多く摂取することを特徴とし、肉類などの動物性食品を主体とした欧米型の食生活と比べて、肥満や動脈硬化などの生活習慣病を引き起こしにくいとされている。このことは、日本型食生活を構成する食品素材やその調理・加工で生成・増強する有効成分が、生活習慣病の引き金となる白色脂肪組織の炎症反応と関連している可能性を着想させる。そこで、筆者らは、食品由来成分が肥満状態における炎症反応に何らかの影響を与えるのではないかと考え研究を行った。

例えば、魚介類由来成分であるタウリンは従来から抗炎症作用を有することが知られている。そこで、タウリ

ンの肥満状態における炎症反応に与える影響について検討を行ったところ、食餌誘導性肥満モデルマウスにおいてタウリンは、脂肪組織へのM1マクロファージの浸潤を抑制するとともに、M2マクロファージを増加させ、M1/M2の比率を改善した。その結果、肥満関連炎症反応が抑制され、インスリン抵抗性や体脂肪率を改善することを見出した¹⁴⁾。タウリンは、日本食 (和食) のベースとなる魚介類や「出汁」などにも多く含まれ、我々が日々食する身近なものとして、飽食の時代には再認識すべき機能性成分なのかもしれない。

食品成分により肥満状態での炎症反応を抑制することで肥満から発生する高血糖および脂質異常症を改善することが示唆された。これらの知見は、肥満に関連する疾病予防の観点から食事の栄養指導や一般的な食生活においても活用すべきであろう。

3. 褐色脂肪組織の機能増強と退縮抑制

褐色脂肪組織 (BAT) を構成する褐色脂肪細胞は、ヒトが生まれながらにして有する唯一の体熱産生に特化した細胞である。褐色脂肪細胞は貯蔵している脂肪滴から脂肪酸を遊離し、それを酸化・分解したエネルギーをミトコンドリアに存在するUCP1によって、熱として放散する¹⁵⁾。BATの生理的な役割として第一に挙げられるのは、高い熱産生能力による体温調節である。骨格筋などの組織が約4ワット/kgであるのに対し、BATは300-400ワット/kgと、BATの熱産生能力は、格段に高い。外気温が温熱的中性域 (ヒト20-28℃) より低くなると、体温を保つために熱産生が起こる。この時、非ふるえ熱産生の主体として、BATの熱産生が働く。最近、Lkhagvasuren *et al.*¹⁶⁾ は、ラットを用いて心理ストレスへの生理的適応にもBATが機能していることを報告している。また、Cao *et al.*¹⁷⁾ は、マウスに迷路やトンネルなど遊びの要素を取り入れた自発的な自由運動が、普通の運動よりも白色脂肪組織の褐色化を強く引き起こすことを報告しており、興味深い。これは後に述べる、食品の嗜好性 (美味しさ) とBATの活性化と共通点があると思われる。

最近、UCP1が発現する脂肪細胞は、BATとして肩甲骨周辺などに存在するだけではなく、褐色様脂肪細胞 (ベージュ細胞あるいはブライト細胞とも呼ばれている) として白色脂肪組織内にも発生し、ヒトの体重減少に寄与しうることが明らかとなってきた¹⁸⁾¹⁹⁾。筆者らは、1980年代から辛味成分や甘味料などの食品成分が、口腔内感覚刺激 (嗜好性、美味しさなど) → 頭相刺激 → 交感神経活動活性化経路を介して褐色脂肪の増生や機能を亢進することを実験動物において明らかにしてきた²⁰⁾²¹⁾。これらの褐色脂肪活性化機構は、褐色様脂肪細胞の退縮防止や増生にも役立つ可能性がある。さらに最近、斉藤、米代らによりヒトにおいても温度感受性チャネルであるtransient receptor potential cation channel

subfamily V member 1 (TRPV1)-交感神経の活性化を介した褐色脂肪機能の増強効果が示され、ヒトへの臨床応用において大いに期待される⁵⁾²²⁾。

一方、肥満状態の白色脂肪組織では、エネルギー消費量が減少することが知られている²³⁾²⁴⁾。筆者らは、肥満状態の白色脂肪組織に浸潤したマクロファージから分泌される炎症性サイトカインに着目し、それらの炎症性サイトカインが白色脂肪組織内での褐色様脂肪細胞の発生を抑制する一因である可能性を示し、肥満状態の白色脂肪組織内におけるエネルギー消費抑制機構を明らかにした。即ち、肥満状態では M1 マクロファージの増加等により白色脂肪組織に炎症反応が起こることが知られているが、筆者の研究グループの坂本らは、その炎症反応が UCP1 発現誘導にどのような影響を及ぼすのか検討した。その結果、マクロファージから分泌される、炎症性サイトカイン TNF α などが脂肪細胞における UCP1 の発現誘導を抑制することを見出した (図 3)²⁵⁾。さらにこの結果に基づいて、白色脂肪組織での白色脂肪細胞から褐色様脂肪細胞への変換機構 (browning) へのマクロファージの関与の重要性が指摘されている²⁶⁾。この現象は、最近 Nguyen *et al.*²⁷⁾ が指摘している、マクロファージが多数浸潤している肥満状態の脂肪組織では browning が起こりにくくなり、肥満がさらなる肥満を助長するメカニズムの一端を説明するものと考えられる。また、斉藤は、加齢によるヒトでの褐色脂肪細胞機能の退縮とそれに伴う肥満亢進が、いわゆる「中年太り」の発症要因であることを指摘²⁸⁾²⁹⁾ しているが、その現象にも肥満状態における白色脂肪組織での炎症反応による UCP1 発現誘導の抑制が関与するものと考えられる。

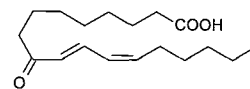
4. 肝臓などでの脂質代謝制御と食品成分

筆者は、生体での主要な脂肪・エネルギー代謝臓器である肝臓にも着目し、そこでの脂肪酸合成系や脂肪酸酸化系に關与する食品成分を探索した。その結果、脂肪酸合成系遺伝子を制御する肝臓 X 受容体 (LXR) α のアンタゴニストとなるものや β 酸化系遺伝子発現を制御する PPAR α のアゴニストとなるものなどを見出し、食品成分による肝臓脂質合成の遺伝子転写レベルでの制御の可能性を示した。

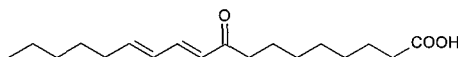
カレーなどに含まれる主要なスパイスであり、カレー特有の香りを発するフェヌグリークに含まれるサポニン (ジオスゲニン) が、マウスを用いた実験で脂肪肝や脂質異常症の予防をもたらすこと、さらにその作用は、LXR α のアンタゴニストとして肝臓での脂肪酸合成遺伝子群の発現を抑制するためであることを明らかにした³⁰⁾。さらに、ジオスゲニンは、脂肪組織での抗炎症作用を発揮することで糖代謝も改善することを見出した³¹⁾。

PPAR α は肝臓など脂質代謝の活発な組織に高発現し、PPAR γ と同様に、脂肪酸やその誘導体をリガンドとす

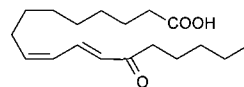
9-oxo-(E),(Z) ODA



9-oxo-(E),(E) ODA



13-oxo-(Z),(E) ODA



13-oxo-(E),(E) ODA

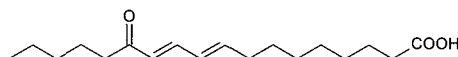


図 4 トマトおよびその加工品から見出された PPAR α 活性化能を有する 4 種類のオキソ-デカジエン酸 (oxo-ODA) とそれらの構造式

る。PPAR α の活性化は脂肪酸の β 酸化を亢進させるため、脂質異常症の予防・改善のターゲットとなる。筆者らは、トマトやその加工品に含まれる 9-オキソ-デカジエン酸 (9-oxo-ODA)³²⁾ および 13-oxo-ODA³³⁾ が、PPAR α のリガンドとなることを見出した。興味深いことにこれらの脂肪酸は、多機能を有することが知られている共役リノール酸のオキソ体であった (図 4)。13-oxo-ODA を用いて動物個体レベルでの作用を検討したところ、肥満・糖尿病モデルマウスにおいて、肝臓などにおける PPAR α 活性化を介して脂肪酸酸化を亢進させ、結果として血中および肝臓中の中性脂肪値の低下、さらには血糖値の改善をもたらすことが明らかとなった³³⁾。

これまで、脂質代謝異常に対して有効な PPAR α 活性化剤は、肝臓や骨格筋が主な標的組織として考えられてきたが、興味深いことに小腸も新たな標的組織になりうることが明らかとなりつつある³⁴⁾³⁵⁾。筆者の研究グループの高橋らは、マウスを用いた実験において、PPAR α 合成アゴニストおよび魚油 (ドコサヘキサエン酸の PPAR α 活性化作用) の投与が、小腸上皮細胞の PPAR α 活性化を介してそこでの脂肪酸の β 酸化を亢進させ、食後の血中中性脂肪値の上昇を抑えることを見出した³⁶⁾³⁷⁾。これらの結果は、小腸において脂肪酸の β 酸化を亢進させることにより、体内へ取り込まれる脂質量を抑え、食後高脂血症を予防しうる可能性を示しており、今後の肥満症や脂質異常症の食事による予防策として期待される。

5. お わ り に

筆者は、大学院生の頃から研究テーマとして肥満と食品の機能性の研究に取り組んできた。研究の発端は、大学院でのトウガラシの辛味成分についてのテーマであった。辛味成分の影響を現代人のエネルギー過多の食生活にあてはめて実験動物を用いて個体レベルで調べ、体脂肪蓄積抑制の結果を得た。まさに、時を同じくして明確な食品の「機能性」の概念が打ち出され、辛味成分の研究はその領域の「先駆け」の一つとなった。その当時は細胞生化学、分子生物学が隆盛してきていたことから、脂肪細胞へと研究のスタンスが移っていった。そのなかで、今回の受賞対象の中心となる核内受容体に出会い、食品成分と肥満、脂肪細胞の接点を探ることとなった。脂溶性低分子化合物を活性化、あるいは抑制リガンドとする核内受容体は、食品の機能性研究と深くつながる。現在、LC/MSと生物情報学が連携したメタボロミクスの技術により、食品成分の新たな見直しが始まっている。これらの技術革新は、食品の機能性研究や食品・栄養学研究の新たな時代をダイナミックに切り拓くものと期待され、自らも積極的に関わっていきたくと考えている。

本稿を終えるにあたり、本学会賞の受賞に際し、推薦、選考いただきました先生方に厚く御礼申し上げます。食糧化学、栄養化学研究の基本をご指導いただきました、京都大学名誉教授岩井和夫先生に感謝申し上げます。また、個体レベルでのエネルギー代謝の研究の機会を与えていただきました、大阪大学名誉教授田中武彦先生に厚く御礼申し上げます。その後、脂肪細胞を中心とした細胞生物学研究をご教示賜りました、京都大学名誉教授、名古屋大学名誉教授杉本悦郎先生にも厚く御礼申し上げます。さらには、脂肪細胞の分子細胞生物学の最先端研究に従事する機会を与えていただきました、フランス科学研究機構生化学研究所教授 G. Ailhaud 先生に御礼申し上げます。また、永年にわたり良き先導者あるいは共同研究者として適切な助言を与え、責務を負って下さいました、北海道大学名誉教授齊藤昌之先生、北海道大学名誉教授鈴木鐵也先生、滋賀県立大学教授柴田克己先生、京都大学教授伏木亨先生、神戸女子大学教授尾井(狩野)百合子先生に御礼申し上げます。本稿の主要な内容は筆者が京都大学教授に就任後に行った研究成果であり、それを粘り強く支えてくれた京都大学大学院農学研究科食品分子機能学分野の森山達哉助教(現近畿大学農学部教授)、高橋信之助教(現東京農業大学応用生物科学部准教授)、後藤剛助教に心から感謝申し上げます。さらには、同分野に所属し、熱心に研究に従事してくれた学部生、大学院生、博士研究員、研究支援職員の皆さんにも感謝するとともに、研究をバックアップいただいた企業とその研究員の方々、財団、研究支援機構にも厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) World Health Organization: Obesity and overweight (2013) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
- 2) Wolfman S, Wang Y, Thielecke F (2006) Anti-obesity effects of green tea: from bedside to bench. *Mol Nutr Food Res* **50**: 176-87.
- 3) Tsuboyama-Kasaoka N, Shozawa C, Sano K, Kamei Y, Kasaoka S, Hosokawa Y, Ezaki O (2006) Taurine (2-aminoethanesulfonic acid) deficiency creates a vicious circle promoting obesity. *Endocrinology* **147**: 3276-84.
- 4) Diepvens K, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS (2007) Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **292**: R77-85.
- 5) Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kayahara T, Kameya T, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M (2013) Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest* **123**: 3404-8.
- 6) Kim MS, Park JY, Namkoong C, Jang PG, Ryu JW, Song HS, Yun JY, Namgoong IS, Ha J, Park IS, Lee IK, Viollet B, Youn JH, Lee HK, Lee KU (2004) Anti-obesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nat Med* **10**: 727-33.
- 7) Goto K, Kasaoka S, Takizawa M, Ogawa M, Tsuchiya T, Nakajima S (2007) Bitter taste and blood glucose are not involved in the suppressive effect of dietary histidin on food intake. *Neurosci Lett* **420**: 106-9.
- 8) Goto T, Nagai H, Egawa K, Kim Y-I, Kato S, Taimatsu A, Sakamoto T, Hirai S, Ebisu S, Hohsaka T, Miyagawa H, Murakami S, Takahashi N, Kawada T (2011) Farnesyl pyrophosphate regulates adipocyte functions as an endogenous PPARgamma agonist. *Biochem J* **438**: 111-9.
- 9) Goto T, Kim YI, Takahashi N, Kawada T (2013) Natural compounds regulate energy metabolism by the modulating the activity of lipid-sensing nuclear receptors. *Mol Nutr Food Res* **57**: 20-33.
- 10) Han JM, Levings MK (2013) Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *J Immunol* **191**: 527-32.
- 11) Yu R, Kim CS, Kwon BS, Kawada T (2006) Mesenteric adipose tissue-derived monocyte chemoattractant protein-1 plays a crucial role in adipose tissue macrophage migration and activation in obese mice. *Obesity* **14**: 1353-62.
- 12) Shaul ME, Bennett G, Strissel KJ, Greenberg AS, Obin MS (2010) Dynamic, M2-like remodeling phenotypes of CD11c+ adipose tissue macrophages during high-fat diet-induced obesity in mice. *Diabetes* **59**: 1171-81.
- 13) Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YP, Mwangi J, David T, Mukundan L, Brombacher F, Locksley RM, Chawla A (2011) Alternatively activated macrophages pro-

- duce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature* **480**: 104–8.
- 14) Lin S, Hirai S, Yamaguchi Y, Goto T, Takahashi N, Tani F, Mutoh C, Sakurai T, Murakami S, Yu R, Kawada T (2013) Taurine improves obesity-induced inflammatory responses and modulates the unbalanced phenotype of adipose tissue macrophages. *Mol Nutr Food Res* **57**: 2155–65.
 - 15) Rousset S, Alves-Guerra MC, Mozo J, Miroux B, Cassard-Doulcier AM, Bouillaud F, Ricquier D (2004) The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes* **53**: S130–5.
 - 16) Lkhagvasuren B, Nakamura Y, Oka T, Sudo N, Nakamura K (2011) Social defeat stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe region. *Eur J Neurosci* **34**: 1442–52.
 - 17) Cao L, Choi EY, Liu X, Martin A, Wang C, Xu X, Durning MJ (2011) White to brown fat phenotypic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis. *Cell Metab* **14**: 324–38.
 - 18) Saito M (2013) Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes Metab J* **37**: 22–9.
 - 19) 篠田幸作, 梶村慎吾 (2013) 褐色脂肪細胞およびベージュ細胞の分化・発生の制御機構と生理学的役割. *細胞工学* **32**, 769–73.
 - 20) 河田照雄 (1987) 食品摂取と「食餌誘発性体熱産生」—その“シグナル”とメカニズム. *日本農芸化学会誌* **61**, 1462–5.
 - 21) Kawada T, Sakabe S, Aoki N, Watanabe T, Higeta K, Iwai K, Sugimoto E (1991) Intake of sweeteners and pungent ingredients increases the thermogenin content in brown adipose tissue of rat. *J Agric Food Chem* **39**: 651–4.
 - 22) Sugita J, Yoneshiro T, Hatano T, Aita S, Ikemoto T, Uchiwa H, Iwanaga T, Kameya T, Kawai Y, Saito M (2013) Grains of paradise (*Aframomum melegueta*) extract activates brown adipose tissue and increases whole-body energy expenditure in men. *Br J Nutr* **110**: 733–8.
 - 23) Wlodek D, Gonzales M (2003) Decreased energy levels can cause and sustain obesity. *J Theor Biol* **225**: 33–44.
 - 24) Choo HJ, Kim JH, Kwon OB, Lee CS, Mun JY, Han SS, Yoon YS, Yoon G, Choi KM, Ko YG (2006) Mitochondria are impaired in the adipocytes of type 2 diabetic mice. *Diabetologia* **49**: 784–91.
 - 25) Sakamoto T, Takahashi N, Sawaragi Y, Naknukool S, Yu R, Goto T, Kawada T (2013) Inflammation induced by RAW macrophages suppresses the UCP1 mRNA induction via ERK activation in 10T1/2 adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* **304**: C729–38.
 - 26) Parinandi NL, Magalang UJ (2013) Avatars of adipose tissue: the saga of transformation of white fat, the villain into brown fat, the protector. Focus on “Inflammation induced by RAW macrophages suppresses the UCP1 mRNA induction via ERK activation in 10T1/2 adipocytes”. *Am J Physiol Cell Physiol* **304**: C715–6.
 - 27) Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YP, Mwangi J, David T, Mukundan L, Brombacher F, Locksley RM, Chawla A (2011) Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature* **480**: 104–8.
 - 28) Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Okamatsu-Ogura Y, Kameya T, Kawai Y, Miyagawa M, Tsujisaki M, Saito M (2011) Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. *Obesity* **19**: 1755–60.
 - 29) 斉藤昌之 (2013) ヒト褐色脂肪組織の機能と制御. *細胞工学* **32**, 778–82.
 - 30) Uemura T, Goto T, Kang MS, Mizoguchi N, Hirai S, Lee JY, Nakano Y, Shono J, Hoshino S, Taketani K, Tsuge N, Narukami T, Makishima M, Takahashi N, Kawada T (2011) Diosgenin, the main aglycon of fenugreek, inhibits LXR α activity in HepG2 cells and decreases plasma and hepatic triglycerides in obese, diabetic mice. *J Nutr* **141**: 17–23.
 - 31) Uemura T, Hirai S, Mizoguchi N, Goto T, Lee JY, Taketani K, Nakano Y, Shono J, Hoshino S, Tsuge N, Narukami T, Takahashi N, Kawada T (2010) Diosgenin present in fenugreek improves glucose metabolism by promoting adipocyte differentiation and inhibiting inflammation in adipose tissues. *Mol Nutr Food Res* **54**: 1596–608.
 - 32) Kim YI, Hirai S, Takahashi H, Goto T, Ohyan C, Tsugane T, Konishi C, Fujii T, Inai S, Iijima Y, Aoki K, Shibata D, Takahashi N, Kawada T (2011) 9-oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid derived from tomato is a potent peroxisome proliferator-activated receptor α agonist to decrease triglyceride accumulation in mouse primary hepatocytes. *Mol Nutr Food Res* **55**: 585–93.
 - 33) Kim Y, Hirai S, Goto T, Ohyan C, Takahashi H, Tsugane T, Konishi C, Fujii T, Inai S, Iijima Y, Aoki K, Shibata D, Takahashi N, Kawada T (2012) Potent PPAR α activator derived from tomato juice, 13-oxo-9,11-octadecadienoic acid, decreases plasma and hepatic triglyceride in obese diabetic mice. *PLoS ONE* **7**: e31317. doi:10.1371/journal.pone.0031317.
 - 34) Uchida A, Slipchenko MN, Cheng JX, Buhman KK (2011) Fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor α agonist, alters triglyceride metabolism in enterocytes of mice. *Biochim Biophys Acta* **1811**: 170–6.
 - 35) Kimura R, Takahashi N, Murota K, Yamada Y, Niiya S, Kanzaki N, Murakami Y, Moriyama T, Goto T, Kawada T (2011) Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) suppresses postprandial lipidemia through fatty acid oxidation in enterocytes. *Biochem Biophys Res Commun* **410**: 1–6.
 - 36) Kimura R, Takahashi N, Goto T, Murota K, Kawada T (2013) Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) in proximal intestine improves postprandial lipidemia in obese diabetic KK-

- Ay mice. *Obes Res Clin Pract* **7**: e353–60.
- 37) Kimura R, Takahashi N, Lin S, Goto T, Murota K, Nakata R, Inoue H, Kawada T (2013) DHA attenuates

postprandial hyperlipidemia via activating PPAR α in intestinal epithelial cells. *J Lipid Res* **54**: 3258–68.

J Jpn Soc Nutr Food Sci **67**: 119–125 (2014)

Review

Food Function Study of Obesity and Fat Energy Metabolism

(JSNFS Award for Excellence in Research (2013))

Teruo Kawada^{*,1}

(Received October 25, 2013 ; Accepted December 9, 2013)

Summary: We performed basic studies aimed at the prevention and improvement of obesity and lifestyle-related disease, focusing on the nuclear receptor, which is the master regulator of adipocyte formation and energy metabolism. Our findings indicated that farnesyl pyrophosphate, which is the precursor of almost all isoprenoids, might function as an endogenous peroxisome-proliferator-activated receptor γ agonist and regulate gene expression in adipocytes. In addition, it was revealed that insulin resistance evoked by an inflammatory reaction in adipose tissue was ameliorated by food ingredients, and that this inflammation reaction participated in resistance to browning of adipocytes. The findings are discussed with reference to the association between obesity-related diseases and food ingredients in conjunction with energy metabolism.

Key Words: obesity, adipocyte, food function, nuclear receptor, energy metabolism

* Corresponding author (E-mail: fat@kais.kyoto-u.ac.jp)

¹ Division of Food Science and Biotechnology, Graduate School of Agriculture, Kyoto University, Uji, Kyoto 606-0011, Japan