

講座 食品健康科学

2.7.5 研究分野：食品分子機能学

構成員：	教授	河田 照雄
	助教	高橋 信之
	大学院博士後期課程	5名
	大学院修士課程	13名
	専攻4回生	4名
	特別研究学生	1名

A. 研究活動（2010.4～2011.3）

A-1. 研究概要

a) 脂質代謝と肥満のゲノム制御科学

肥満は、脂肪組織とそれを構成する脂肪細胞の過剰形成である。近年、多くの生活習慣病の主要因として脂肪細胞から分泌される因子が重要であることが指摘されてきている。脂肪細胞の増殖と分化、さらには病態発症と関係する諸因子の分泌は、摂取する食品成分によって日常的に強い影響を受けている。我々は、脂肪細胞の分化のマスターレギュレーターである核内レセプター、PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors: ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体) の標的遺伝子に対する転写調節機構を解析した結果、転写共役因子である CREB binding protein (CBP) が、脂肪細胞分化の必須因子であることを見いだした。さらに、この系を用いて糖質代謝および脂質代謝を促進する PPARs の活性化因子を天然物素材、特に薬用植物やハーブ類に見いだした。現在それらの食品開発への応用研究をすすめている。

b) エネルギー消費を制御する褐色脂肪細胞の発生機構と生理的意義の解明

褐色脂肪細胞（褐色脂肪）は、熱産生を専門に営むヒト体内で唯一の細胞であり、活発に脂肪を燃焼・消費する。本研究は、組織的に異なる複数の褐色脂肪の分化・増殖機構と生理的役割を解明するために、発生工学的手法などを駆使した動物個体レベルでの新しい評価系を開発するとともに、ヒト由来多能性幹細胞を活用して詳細な分子機構を解析することを目的としている。これによりヒトが生まれながらにして有する細胞の熱産生能力を活用した新しい肥満是正の解決策が見出せ、糖尿病やメタボリック症候群などの疾患の予防・改善に役立てることができると考えられる。

c) 生活習慣病の予防を目指したエネルギー代謝、脂質代謝の基礎的・応用的研究

生活習慣病発症の病態発症に、消化管、肝臓や脂肪組織をはじめとした種々の組織でのエネルギー代謝および脂質代謝が密接に関わっている。そこで、これらの組織におけるエネルギー代謝および脂質代謝のメカニズムの基礎的な解析と、脂質代謝を適正に調節する食品成分に関する研究を推進している。基礎的な研究として、生体内での脂質転送系、生合成系、分解系調節機構の解明をテーマに、リポタンパク質分泌・代謝に関する研究、生体内エネルギー消費に関する研究、インスリン抵抗性や動脈硬化症発症に関わる脂肪細胞機能に関する研究などを行っている。応用的研究としては、天然物素材による中性脂質代謝適正化能のメカニズム、リポタンパク質代謝を調節する食品成分の検索とその機能性食品化を目指した実用的研究などを行っている。また、エネルギー代謝や脂質代謝を研究するために有用な研究ツールや研究手法の開発などにも注力している。

d) 生体炎症反応の防御に関する分子食品学

動脈硬化やアレルギーは、食べ物や遺伝的背景により引き起こされる身近な生体炎症である。近年、生活習慣病発症における腫瘍壊死因子 (TNF)- α 、アディポネクチン、MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) などのサイトカイン・ケモカインの重要性が国内外において明らかにされ、栄養学・健康医学上極めて重要な位置づけとなってきた。ケモカインは、細胞遊走性のサイトカインのスーパーファミリーであり、炎症性メディエーターとして知られている。我々は、生活習慣病発症にはサイトカイン・ケモカインの生成の制御が極めて重要であり、それらの化学因子の主要な産生細胞は、食事脂肪の主要な標的細胞であるマクロファージおよび脂肪細胞であること、また各種サイトカイン・ケモカインの生成分泌に重要な肥満すなわち白色脂肪組織の過形成およびマクロファージの活性化には、長鎖脂肪酸がリガンドとなり核内受容体、PPARs が主因子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や食品成分によってその機能が修飾を受けることを見いだしてきた。本研究テーマは、これまで未解明であった生活習慣病を惹起・増悪化する化学因子の実態とその発現機構をサイトカイン・ケモカインの視点から明らかにするとともに、分子食品学・細胞生化学的アプローチにより食品成分を用いた機能亢進・不全の改善の方法論的基盤の確立へと展開するものである。

e) 多臓器間代謝情報ネットワークの解析と新たな食品科学研究への展開

生体の恒常性・健全性は、臓器間の制御バランスの上で成り立っている。例えば、食物として摂取した栄養成分は、腸管上皮組織で認識され、消化管ホルモンや神経系を介して肝臓など他の組織・臓器にその情報を伝達し、生体全体としての代謝が制御されている。このバランスが崩れると疾病の発症につながると考えられる。このテーマでは、脂質代謝に深く関連した腸管上皮・肝臓・脂肪組織に着目し、その脂質代謝情報に関わる神経・ホルモン情報のネットワークを解析し、食品摂取と疾病の関係について明らかにすることにより新たな食品科学研究への展開を試みる。

A-2. 研究業績（国内・国外含む）

a) 成果刊行

著 書

・高橋信之、河田照雄
マッキー生化学（第4版）第16章「代謝の統合的理解」翻訳
化学同人（2010）

原著論文（書評論文を含む）

・Kang J-H, Goto T, Han I-S, Kim C-S, Kawada T, Kim Y-M, Yu R.
Dietary Capsaicin reduces Obesity-induced Insulin Resistance and Hepatic Steatosis in Obese Mice fed a High-fat Diet. 査読有
Obesity (2010) 18: 780-787.

・Kim CS, Tu TH, Kawada T, Kim BS, Yu R.
The Immune Signaling Molecule 4-1BB Stimulation Reduces Adiposity, Insulin Resistance, and Hepatosteatosis in Obese Mice. 査読有
Endocrinology. (2010) 151: 4725-4735.

・Ishii N, Matsumura T, Kinoshita H, Fukuda K, Motoshima H, Senokuchi T, Nakao S, Tsutsumi A, Kim-Mitsuyama S, Kawada T, Takeya M, Miyamura N, Nishikawa T, Araki E. Nifedipine induces peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation in macrophages and suppresses the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. 査読有
Arterioscler Thromb Vasc Biol. (2010) 30: 1598-15605.

• 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.
Diosgenin present in fenugreek improves glucose metabolism by promoting adipocyte differentiation and inhibiting inflammation in adipose tissues. 査読有
Mol. Nutr. Food Res. (2010) 54: 1596-1608.

• Inoue, H., Takahashi, N., Okada, Y. and Konishi, M.
Volume-sensitive outwardly rectifying chloride channel in white adipocytes. 査読有
Am. J. Physiol.: Cell Physiol. (2010) 298: C900-C909.

• Nagai H, Ebisu S, Abe R, Goto T, Takahashi N, Hoshaka T, Kawada T.
Development of a novel PPARgamma ligand screening system using pinpoint fluorescence-probed protein. 査読有
Biosci. Biotechnol. Biochem. (2011) 75: 337-341.

• Kim Y-I, 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.
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. 査読有
Mol. Nutr. Food Res. (2011) 55: 585-593.

• Fujitani Y, Aritake K, Kanaoka Y, Goto T, Takahashi N, Fujimori K, Kawada T.
Pronounced adipogenesis and increased insulin sensitivity caused by overproduction of prostaglandin D2 in vivo. 査読有
FEBS J. (2010) 277: 410-419. .

• Hirai, S.*, Uemura, T.*, Mizoguchi, N., Lee, J. Y., Taketani, K., Nakano, Y., Hoshino, S., Tsuge, N., Narukami, T., Yu, R., Takahashi, N. and Kawada, T.
Diosgenin attenuates inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. 査読有
Mol. Nutr. Food Res. (2010) 54: 1-8. (* equal contributions) .

• Uemura T, Goto T, Kang M-S, Mizoguchi N, Hirai S, Lee, J-Y, Nakano Y, Shono J, Hoshino S, Taketani K, Tsuge N, Narukami T, Makishima M, Takahashi N, Kawada T.
Diosgenin, the Main Aglycon of Fenugreek, Inhibits LXR α Activity in HepG2 cells and Decreases Plasma and Hepatic Triglycerides in Obese, Diabetic Mice. 査読有
J. Nutr. (2011) 141: 17-23.

総説

・後藤剛、李周容、寺南亜紀、高橋信之、河田照雄
肥満症（第2版）：栄養素によるエネルギー代謝調節 『脂肪細胞での代謝調節』
日本臨牀 増刊号（2010）156-161.

・Hirai S, Takahashi N, Goto T, Lin S, Uemura T, Yu R, Kawada T.
Functional food targeting the regulation of obesity-induced inflammatory
responses and pathologies. 査読有
Mediators Inflamm. (2010) 2010: 367838.

・Goto T, Takahashi N, Hirai S, Kawada T.
Various terpenoids derived from herbal and dietary plants function as PPAR
modulators and regulate carbohydrate and lipid metabolism. 査読有
PPAR Res. (2010) 2010: 483958.

報告書・その他

・河田照雄
巻頭言：脂肪細胞讃歌
The Lipid 2010年1月号

・河田照雄
巻頭言：脂肪細胞 ふるきを尋ね、あたらしきを観る
肥満研究 2011年1号

b) 学会発表

- ・台湾保健食品学会（1件）
- ・第31回日本肥満学会（4件）
- ・日本農芸化学会（2件）
- ・第64回日本栄養・食糧学会大会（3件）

- ・国際肥満学会（ICO2010）（４件）

A-3. 国内における学会活動など①

所属学会等（役割）

・河田 照雄：日本農芸化学会（関西支部評議員）、日本肥満学会（常務理事、庶務・広報担当、評議員）、日本栄養・食糧学会（理事）、日本内分泌学会（代議員）、アディポサイエンス研究会（幹事）

・高橋 信之：日本肥満学会（評議員）、日本生理学会（評議員）、日本分子生物学会、日本農芸化学会

A-3. 国内における学会活動など②

競争的資金等獲得状況

①科学研究費補助金

・基盤研究S：河田 照雄：脂肪・エネルギー代謝を制御する褐色脂肪細胞の発生機構と応用基盤に関する研究

・基盤研究B：高橋 信之：生体内への脂質取込を制御する腸管上皮組織の脂質代謝メカニズムの解明

②その他の競争的資金

・平成22年度新たな農林水産政策を推進する実用技術開発事業：河田 照雄：網羅的解析技術を基盤とした高品質農産物・食品素材創出のための農工横断的研究

A-4. 国際交流・海外活動①

国際共同研究・海外学術調査等

・脂肪組織・マクロファージ由来サイトカイン・ケモカインと病態発症に関する研究、河田照雄、韓国・ウルサン大学

・幹細胞および脂肪細胞の分化・増殖機構に関する研究、河田照雄、仏国・INSERM

B. 教育活動（2010.4～2011.3）

B-1. 学内活動

a) 開講授業科目（担当教員）

- ・学部： 食品分子機能学（河田照雄）、食品安全学Ⅱ（河田照雄）、食品生物学入門及び実習（河田照雄）、食品生化学Ⅱ（河田照雄）、酵素化学・生化学実験及び実験法（河田照雄、高橋信之）
- ・大学院： 食品分子機能学特論（河田照雄）、食品健康科学特論（河田照雄）、食品分子機能学専攻演習（河田照雄、高橋信之）、食品分子機能学専攻実験（河田照雄、高橋信之）

B-2. 学外における教育活動

学外非常勤講師

- ・河田 照雄：同志社女子大学生活科学部（酵素科学）
- ・河田 照雄：光産業創成大学院大学（光バイオ工学特論）

B-3. 国際的教育活動①

留学生・外国人研修員の受入

・留学生：学部学生 1名（韓国） 修士課程 3名（韓国 2、中国 1） 博士課程
1名（台湾）