

令和4年 8月 23日

報道機関 各位

海洋性カロテノイド・アスタキサンチンは、肥満において
脂肪細胞の組織の健全性を維持する事によって、
脂肪組織が悪玉化することを防ぐ事により
糖尿病の発症を予防する

■ ポイント

これまで、内臓脂肪組織の本来持つ役割は脂肪の貯蔵であり、過度の蓄積は、慢性炎症やインスリン抵抗性を介して糖尿病の発症の重要な原因になると考えられてきました。

- ・ その原因として、内臓脂肪組織は肥満ともなって炎症が生じ、新たな脂肪細胞の分化や酸素を供給するための血管新生が起こりにくい為、既に存在する脂肪細胞に負担がかかり大型化する結果、低酸素応答により、炎症性サイトカインを産生する M1 マクロファージの集積などが生じ、組織が脂肪を蓄えろと言う役割が破綻し、慢性的な炎症を生じインスリン抵抗性の原因になります(図1)。
- ・ AX を投与した肥満マウスでは、脂肪組織では脂肪細胞の大型化は認められるものの、炎症性マクロファージの浸潤が少なく、血管マーカ―や血管新生に関与する遺伝子群の発現が亢進していました。また、肥大した脂肪組織で認められるはずの低酸素マーカ―遺伝子(Hif-1 α)の発現が低く保たれ、代わりに血管新生や代謝にとって有益な Hif-2 α 優位な遺伝子発現に変化しており、組織の線維化マーカ―や炎症性サイトカイン遺伝子発現など組織の悪玉化を示すマーカ―が有意に抑制されていることが判明しました(図1)。

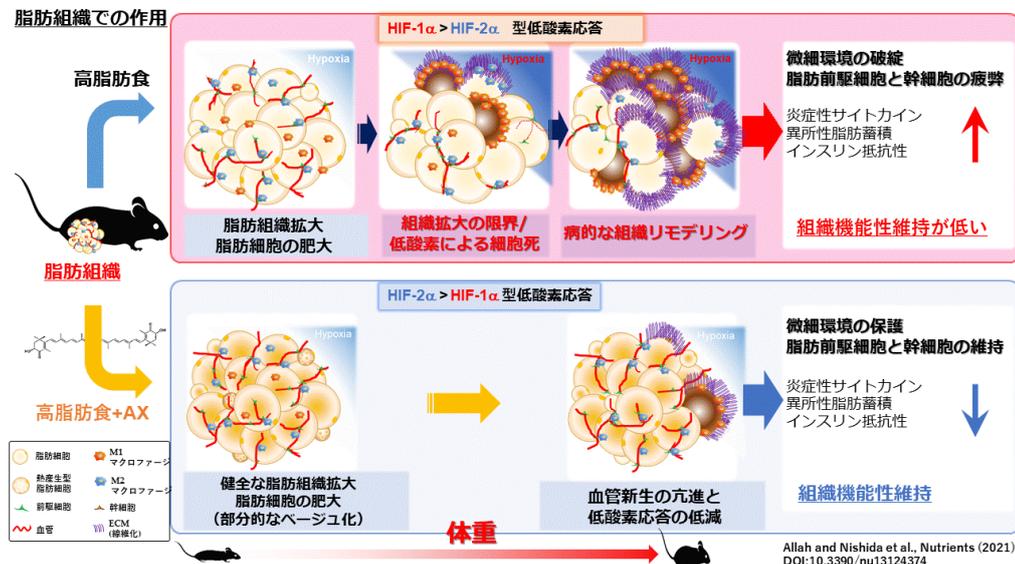


図1、アスタキサンチン(AX)の脂肪組織での作用機序

- ・ AX を投与したマウスでは、内臓脂肪組織において脂肪前駆細胞や幹細胞マーカーがより亢進していることから、脂肪組織の分化に関する細胞の微細環境が維持され、脂肪組織の組織としての健全性を長期間保つ、すなわち組織の機能性老化を抑制する事により、脂肪を適切に蓄えること維持されていることが明らかになりました(図 1)。
- ・ 上記の作用が AX の抗糖尿病作用の脂肪組織における役割の一つと考えられます。本研究では、脂肪組織にのみ着目したが、他の組織でも同様に AX の投与により細胞の微細環境が保護される可能性があり、今後の応用が期待されます。

本研究成果は、2021 年 12 月 6 日 に国際誌「Nutrients」(オープンアクセスジャーナル)にオンラインで公開されました。

■ 概要

富山大学学術研究部医学系 内科学講座 1 の戸邊一之教授、アラー・ナワズ助教、西田康宏協力研究員(富士化学工業株式会社)らの研究グループは、肥満マウスにおいて、これまでも海洋性カロテノイドであるアスタキサンチン (AX) の投与が全身の糖・脂質代謝の改善に有用であり、糖尿病発症予防作用を有することを見出してきました。AX は特に抗酸化活性を有することが良く知られていますが、脂溶性であることから、本研究では、脂肪組織における作用に着目し解析しました。脂肪組織は脂肪を蓄えますが、特に内臓脂肪は脂肪を蓄える能力には限界があります。それらは、前駆脂肪細胞の疲弊や大型脂肪細胞の壊死、低酸素応答などによる炎症性細胞の集積など一連の組織の病的な再構築(リモデリング)を生じることが知られています。その結果、脂肪組織は炎症性サイトカインを過剰に分泌し、全身でのインスリン抵抗性が生じ、糖尿病発症の原因になります。本研究では、AX の積極的な摂取により、脂肪組織の脂肪を蓄え、アディポネクチンなどの善玉のアディポカインを正常に分泌するという本来の機能を維持することによって、脂肪組織の悪玉化を予防する作用があることを明らかにしました。この結果は、単純に化合物の物性として有する抗酸化活性に加え、組織の健全性の維持という別の側面から、AX の抗糖尿効果への有用性を説明するものです。

本研究では、AX が内臓脂肪組織の疲弊をユニークな機序で予防し、本来持つ健全性を保つことにより、肥満や 2 型糖尿病の新しい治療方法の開発につながることを示しましたが、脂肪組織以外にも様々な組織の健全性を維持するという新しい予防医学の第一歩となる可能性を示すものになります。

■研究の背景

生活様式の変化による過食・高脂肪食・運動不足により肥満をきたし、内臓脂肪蓄積をともなうメタボリックシンドロームから、2型糖尿病を発症するケースが世界的に増加しています。内臓脂肪組織は、皮下脂肪組織に比べて炎症がおこりやすく、インスリン抵抗性の悪化を介して糖尿病や動脈硬化の発症に強く関連しています。

これまでに、我々は、エビ、カニ、マスなど富山県産の海産物に多く含まれる橙色の色素であるアスタキサンチン(以下 AX)が肥満マウスにおいて、特に骨格筋や脂肪組織などに対して顕著なインスリン抵抗性改善作用を示すことを明らかにしてきました(Ishiki M., *et al.*, *Endocrinology*, 2013 および Nishida Y., Nawaz A., *et al.*, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2021)。AXは抗酸化物質として知られていますが、我々はその作用は、抗酸化作用が直接関与するものと直接関与しないものがあり、後者は細胞内の AMPK と呼ばれる分子の活性化を介して骨格筋のミトコンドリアを介した糖や脂質に関与するエネルギー代謝を改善することを示してきました(Nishida Y., Nawaz A., *et al.*, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2021)。

前者は、主に肥満時に酸化ストレスが強くかかる脂肪組織で主に発揮していると考えられます。本研究では、メタボリックシンドロームや2型糖尿病の根本原因である肥満すなわち脂肪組織の増加に伴う病態形成に関するアスタキサンチンの作用を単純に炎症性細胞から生じる活性酸素に対する抗酸化作用に限定せず、組織としての機能性に着目して解析を行いました。

■研究の内容・成果

AX を投与した動物では、当初は体重増加および内臓脂肪組織重量増加の抑制などが認められました。しかしながら肥満が進むと、予想に反して通常の高脂肪食群では体重が頭打ちになったが、AX 摂取群では体重増加が認められました。体組成を調べたところ、その増加は主に脂肪組織の増加によるもので脂肪肝などの異所性脂肪の蓄積は少ないことが分かりました。

その為、AX 投与群の脂肪組織での作用を検討したところ、我々のグループが以前報告したように(Nishida Y., Nawaz A., *et al.*, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2021)、内臓脂肪組織での酸化ストレスマーカーが有意に低下しており、内臓脂肪組織での何らかの作用が示唆されました。詳細な解析を進めたところ、肥満が AX 投与群では小型の脂肪細胞が有意に多かったが、通常の HE 染色では組織学的には王冠様構造(Crown-like structure: CLS)と呼ばれる壊死した大型脂肪細胞部位にマクロファージが集積し炎症が生じている部位と類似した構造を同程度有していました。しかしながら、予想に反して炎症性

サイトカインの産生や M1 マクロファージの集積が AX 投与群では抑制されていました。その為、内臓脂肪組織の間質に存在する細胞群 (SVF) を解析しました。通常、SVF には血管や脂肪前駆細胞や間葉系幹細胞などに加え、低酸素状態の内臓脂肪に集積した多くの M1 マクロファージが存在しています。我々のグループの報告 (Takikawa A., *et al*, *Diabetes*, 2016) から、M1 マクロファージが Hif-1 α 優位な低酸素応答の活性化により、より炎症性の強い表現型になります。その結果、脂肪組織では炎症性サイトカインの産生が活性化し、組織の再構築 (リモデリング) や異所性脂肪の蓄積や全身でのインスリン抵抗性が惹起されず (図 1 上部)。

AX 投与群の SVF では、前述したように M1 マクロファージの集積自身が少ないのも当然ながら、低酸素応答に関わる分子を検討したところ、低酸素マーカーである Hif-1 α の発現より Hif-2 α の発現が優位であることが分かりました (図 1 下部)。脂肪組織中のマクロファージの Hif-2 α の機能として、血管新生など組織の拡張に生理的な応答をする事が知られており、インスリン抵抗性を改善報告に機能することが示されていることから、インスリン抵抗性に関して、Hif-1 α と拮抗すると考えられています。AX 投与群では、血管マーカーおよび血管新生マーカー遺伝子群の発現が亢進しており、従って、より生理的な低酸素応答の維持の結果、組織の拡張が維持されていると考えられました。それと関連し、AX 投与群では、非投与群と比較して幹細胞や脂肪前駆細胞マーカー遺伝子群の発現も亢進していました。これらは生理的な組織拡張が維持されることにより脂肪前駆細胞の疲弊を予防し、脂肪前駆細胞数が維持されていると考えられました (図 1 下部)。

以上まとめると、AX と高脂肪食負荷に対し、脂肪組織では組織の機能性維持に有益な作用を示し、前駆細胞の疲弊・組織リモデリングによる炎症組織へ変貌。すなわち悪玉化することに対して抵抗性を示し、全身のインスリン抵抗性改善を有することが示されました。

■今後の展開

本研究より、単純に化合物の物性として有する抗酸化活性に加え、組織の恒常性の維持という別の側面から、AX の肥満や 2 型糖尿病の新たな予防医学的アプローチになると考えられます。

この結果は内臓脂肪組織に留まらず、脂肪組織以外にも様々な組織の健全性を維持するという変性疾患に関する新しい予防医学の第一歩となる可能性を示すものになります。

【用語解説】

・前駆脂肪細胞

脂肪細胞になる前段階にある細胞。これが分化することにより、成熟した脂肪細胞となる。

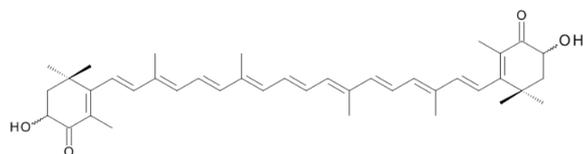
・アスタキサンチン (AX)

主に海洋性の生物に広く認められる赤～橙色の色素でカロテノイドと呼ばれる色素群に属する。強い抗酸化活性が報告されている。これまでに、我々は AX が骨格筋に働きかけインスリン抵抗性を改善することを報告してきた。

(Ishiki M., *et al.*, *Endocrinology*, 2013 および Nishida Y, Nawaz A, *et al.*, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2021)。*詳細は総論参照のこと*

*Nishida Y, Nawaz A, *et al.*, *Nutrients*, 2022.

URL: <https://doi.org/10.3390/nu14010107>



・低酸素応答

細胞における酸素レベルの低下に応じて生じる生理的反応。内臓脂肪組織では、Hif-1 α や Hif-2 α といった分子の活性化を介した低酸素に対する低酸素応用があり、血管新生等組織への酸素の供給に有益な側面もある。

【論文詳細】

論文名 :

Astaxanthin, a Marine Carotenoid, Maintains the Tolerance and Integrity of Adipose Tissue and Contributes to Its Healthy Functions

著者 :

アラール・ナワズ、西田 康宏、瀧川 章子、藤坂 志帆、角 朝信、
アミヌディン・アミヌディン、ビラル・ムハンマド、ジェラニ・イッシュティヤ、
アスラム・ムハンマド・ラヒール、西村 歩、桑野 剛英、渡辺 善之、五十嵐 喜子、
岡部 圭介、アーメド・サイード、マンズール・アズハル、薄井 勲、八木 邦公、中川 崇、
戸邊 一之

掲載誌 :

Nutrients

論文 URL: <https://doi.org/10.3390/nu13124374>

【付記】本研究は、富士化学工業株式会社(富山県中新川郡上市町)との共同研究で、日本学術振興会、文部科学省科学研究費補助金、日本糖尿病財団、ブリストル・マイヤーズスクイブグラント、小林国際奨学財団、文部科学省 地域イノベーション戦略支援プログラム 北陸ライフサイエンスクラスター、(公財) 富山県新世紀産業機構 (平成 26 年度 産学官連携推進事業)、中部先端医療開発円環コンソーシアム(国立研究開発法人日本医療研究開発機構(橋渡し研究戦略的推進プログラム))などによる支援を受け実施された研究の成果である。

■ 関連文献

1. Ishiki, M.; Nishida, Y.; Ishibashi, H.; Wada, T.; Fujisaka, S.; Takikawa, A.; Urakaze, M.; Sasaoka, T.; Usui, I.; Tobe, K. Impact of divergent effects of astaxanthin on insulin signaling in L6 cells. *Endocrinology* 2013, 154, 2600–2612, doi:10.1210/en.2012–2198.
2. Takikawa, A.; Mahmood, A.; Nawaz, A.; Kado, T.; Okabe, K.; Yamamoto, S.; Aminuddin, A.; Senda, S.; Tsuneyama, K.; Ikutani, M.; et al. HIF-1 α in Myeloid Cells Promotes Adipose Tissue Remodeling Toward Insulin Resistance. *Diabetes* 2016, 65, 3649–3659, doi:10.2337/db16–0012.
3. Nishida, Y.; Nawaz, A.; Hecht, K.; Tobe, K. Astaxanthin as a Novel Mitochondrial Regulator: A New Aspect of Carotenoids, beyond Antioxidants. *Nutrients* 2022, 14, 107. doi:10.3390/nu14010107

【本発表資料に関するお問い合わせ先】

富山大学学術研究部医学系 内科学講座 1

教授 戸邊一之(トベ カズユキ) tobe@med.u-toyama.ac.jp

〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

TEL. 076-434-7287 FAX. 076-434-5025