

## NEWS RELEASE

## グロビン蛋白分解物は UCP1 の増加を介して 内臓脂肪の蓄積を改善することを解明

- グロビン蛋白分解物(GD)\*<sup>1</sup>を経口投与した肥満ゼブラフィッシュ \*<sup>2</sup>の血漿中性脂肪とトータルコレステロールの増加および内臓脂肪の蓄積が抑制された
- 次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトーム解析 \*<sup>3</sup>により、GD がゼブラフィッシュの UCP1\*<sup>4</sup>の発現を誘導した
- GD は分化誘導したマウス前駆脂肪細胞 3T3-L1 の脂質含量を低下させた
- 高脂肪食負荷マウスに GD を投与した結果、血漿中性脂肪とトータルコレステロールが有意に低下し、内臓脂肪蓄積の抑制及び脂肪細胞肥大も改善した
- GD 投与したマウスの白色脂肪組織中のUCP1メッセンジャーRNAとタンパク質の発現増加を確認した

### 【概要】

この度、三重大学大学院地域イノベーション学研究科の減黎清特任講師、三重大学大学院医学系研究科の島田康人講師(次世代創薬ゼブラフィッシュスクリーニングセンター代表)らの研究グループは、ロート製薬株式会社、エムジーファーマ株式会社との共同研究において、グロビン蛋白分解物(GD)が UCP1 の増加を介して内臓脂肪を減少させることを明らかにしました。

当研究グループは、すでにゼブラフィッシュ内臓脂肪可視化モデル(稚魚)を用いたスクリーニング試験の結果、脂質低下効果がある天然物の1つとして GD を報告しています ( Nakayama H, *et al.* *Molecules* 2020;25:5840)。今回、肥満モデルゼブラフィッシュとマウスを用いて、この GD の内臓脂肪への影響とその分子作用機序について評価しました。GD は、2種類の肥満動物の血中脂質の上昇を抑制・内臓脂肪の蓄積を改善し、次世代シーケンサーによるトランスクリプトーム解析 (RNA-seq)の結果、GD 摂取により消化と胃腸吸収に関連するパスウェイネットワークが活性化され、そしてエネルギー代謝キーレギュレーター of UCP1 が活性化されたことを発見しました。さらに、マウス白色脂肪組織を用いた UCP1 遺伝子解析と免疫染色の結果により、GD が白色脂肪組織中の UCP1 の活性化によって内臓脂肪量を減少させていることを明らかにしました。

本研究成果は、オンライン科学誌『Frontiers in



Nutrition』(Frontiers Media SA 社、インパクトファクター6.575)で中央ヨーロッパ時間 9 月27日(18:00)、日本時間9月28日(02:00)に公開されます。

### 【背景】

肥満は、世界的な公衆衛生問題になっています。肥満患者は心血管疾患、糖尿病や癌などを発症するリスクが高くなり、2013 年から疾患として認定されました。2016年度に世界保健機関が発表したデータによると、19億人以上の成人が過体重であり、そのうち6億5000万人以上が肥満であることが分かりました。さらに、19歳未満の未成年層の罹患率も、1975年以来4倍以上に増加したことを示しました。

肥満を予防する、または治療するには、薬物療法・食事療法・運動療法があります。近年、植物性や動物性の機能性天然物・成分の抗肥満効果が注目され、肥満および関連疾患を改善できると報告されています。GD はブタのヘモグロビンを酸性プロテアーゼ処理により誘導する生理活性オリゴペプチドであり、以前の研究では中性脂肪低下作用、抗糖尿病、抗高血圧、肝障害への治療効果など様々な生理活性が分かりました。前述の通り、ゼブラフィッシュの幼魚を用いた天然物抗肥満効果スクリーニング実験では、GD は内臓脂肪蓄積抑制作用があることが確認されましたが、内臓脂肪症に対するシステミックな評価とその分子作用メカニズムの解明は行われていませんでした。

### 【研究内容】

過剰給餌による誘導した成魚肥満モデルに GD を経口投与したところ、血漿中性脂肪とトータルコレステロールが肥満群より有意に減少し、3D-マイクロCTにより内臓脂肪量も抑制されました。つまり、GD 投与により、ゼブラフィッシュの肥満を改善することを確認しました。

GD の抗肥満効果作用機序を解明するため、上記ゼブラフィッシュ組織を対象に、次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトーム解析を行いました。GD 処理により発現レベルを変動していた遺伝子群を抽出し、世界的な文献から遺伝子-遺伝子発現調節ネットワークをあてはめ、タンパク質発現ターゲットを決定しました(パスウェイネットワーク解析)。その中の1つ、エネルギー代謝調節に関与する分子として知られている UCP1が含まれていました。つまり、GD 摂取により UCP1 の発現上昇を介して内臓脂肪を減少させる可能性が考えられました。

次に、ゼブラフィッシュで発見したこの現象が哺乳類動物では共通しているのか、検討しました。まず、マウス前駆脂肪細胞3T3-L1を用いて、成熟脂肪細胞へと分化させ、GD を投与したところ、投与なしの細胞と比較して、脂質含量が4割に減少し、UCP1 遺伝子の発現量も2.4倍増加しました。また、高脂肪食を負荷したマウスに GD を経口投与したところ、ゼブラフィッシュ実験の結果と同様、血中脂質が有意に抑制され、内臓脂肪の蓄積も有意に減少し、白色脂肪組織中の UCP1 遺伝子の発現レベルも顕著に上昇しました。さらに、白色脂肪組織の免疫染色の結果、GD 摂取により脂肪細胞の肥大が抑制され、UCP1 蛋白質も誘導されたことを発見しました。これらの結果は、GD が哺乳類動物においても UCP1 を誘導することによって内臓脂肪を減少させることを明らかにしました。

### 【今後の展望】

本研究は、グロビン蛋白分解物が肥満モデル動物の血中脂質の上昇を抑制し、UCP1 を介して内臓脂肪蓄積を改善する生理活性を明らかにしました。

GD は生理活性ペプチドの混合物として、未発見な機能性が存在する可能性があり、今後研究を継続することで社会の健康に貢献できる製品開発と応用が期待できます。

### 【用語解説】

\*1 グロビン蛋白分解物(Globin digest, GD;別名グロビンペプチド): ブタのグロビタンパク質を酵素分解することにより得られたペプチド混合物。これらのペプチドのうち、バリニン-バリニン-チロシン-プロリン(VVYP)のテトラペプチドには、特定保健用食品の関与成分としてとして食後中性脂肪低下作用の表示

が許可されている。また、機能性表示食品素材として 15 件の受理実績があり(2021/09/03 時点)、その他機能性として血糖上昇抑制や肝障害の改善効果も示唆されている。

<https://www.mgpharma.co.jp/products/%E3%83%A1%E3%82%BF%E3%83%83%E3%83%97/>

\*2 ゼブラフィッシュ: 医学・生物学では脊椎動物のモデル動物としてよく用いられており、様々なヒト疾患モデルが開発されている。ゲノム構造と各臓器のミクロ構造がヒトと高度に一致、遺伝子組換えが容易、多産、生命倫理等の点から、世界中の数多くの研究者・研究機関が活用している。三重大学では卓越型リサーチセンター事業の対象となっており、機能性食品・医薬品開発・環境問題など幅広い分野で研究が進んでいる。本研究で用いた肥満モデルゼブラフィッシュは、当研究グループが2010年に開発したものを改良した (*BMC Physiol.* 2010;10:21.)。

\*3 トランスクリプトーム解析: シークエンス解析等で得られる大量の遺伝子情報を統計学的手法等により解析し、遺伝子の機能解析や遺伝子ネットワークの解析を行い、生体細胞内における遺伝子の発現状況を網羅的に把握するための情報処理技術。

\*4 UCP1: ミトコンドリア脱共役蛋白質(uncoupling protein;UCP)ファミリーの一員。UCP はミトコンドリア内膜での酸化的リン酸化反応を脱共役させ、エネルギーを熱として散逸する機能を持っている。UCP1 は最も代表的な UCP として、「肥満動物では UCP1 の機能が低下している」、「高脂肪食誘導をしても肥満しない動物は UCP1 が増加している」、「ゲノム編集により UCP1 の発現を低下させたマウスは肥満になり、逆に高発現マウスはやせる」などの事実が知られている。

#### 【論文情報】

掲載誌: 『Frontiers in Nutrition』

掲載日: 2021年9月28日

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.650975/full>

論文タイトル: Globin Digest Improves Visceral Adiposity through UCP1 Upregulation in Diet-induced Obese Zebrafish and Mice

著者: Liqing Zang, Yasuhito Shimada, Hiroko Nakayama, Izumi Matsuoka, Youngil Kim, Djong-Chi Chu, Lekh R. Juneja, Rika Tsuruta, Yuka Sasakawa, Junya Kuroyanagi and Norihiro Nishimura

#### <本件に関するお問合せ>

##### ■三重大学大学院地域イノベーション学研究所 特任講師

臧黎清 (Liqing Zang)(ぞうれいしん)

電話番号:059-231-5572 E-mail: [liqing@med.mie-u.ac.jp](mailto:liqing@med.mie-u.ac.jp)

##### ■三重大学大学院医学系研究所 講師

三重大学次世代創薬ゼブラフィッシュスクリーニングセンター 代表

島田康人(しまだやすひと)

電話番号:059-231-5411 E-mail: [shimada.yasuhito@mie-u.ac.jp](mailto:shimada.yasuhito@mie-u.ac.jp)

研究室 web サイト: <https://cancer-zebrafish.mie-u.ac.jp/>