

(様式2)

公益社団法人日本栄養・食糧学会 候補者研究業績

<奨励賞>

1. 候補者

研究題目：(和)	肥満関連疾患の予防に資する食品成分とその標的分子に関する研究			
	(英)	Study on the functional food factors and their target molecules that contribute to the prevention of obesity-related diseases		
氏名：	(和)	三谷 墨一		
	(英)	Takakazu Mitani		
所属機関：(和)	信州大学農学部農学生命科学科生命機能科学コース			
	(英)	Department of Applied Life Science, Faculty of Agriculture, Shinshu University		
学位：	博士(応用生命科学)	最終学歴：	平成25年3月 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 応用生命科学専攻 博士後期課程 修了	
専門分野	①栄養生理学、②栄養生化学、③分子栄養学、④公衆栄養学、⑤臨床・病態栄養学、⑥食生態学、⑦調理科学、⑧食品化学・食品分析学、⑨食品機能学、⑩食品工学、⑪食品加工・流通・貯蔵学、⑫食品衛生・安全学、⑬生理学、⑭生化学、⑮分子生物学、⑯臨床医学(内科系)、⑰臨床医学(外科系)、⑱その他			
履歴	平成25年4月～平成26年3月 神戸大学自然科学系先端融合研究環 学術推進研究員 平成26年4月～平成27年9月 神戸大学大学院農学研究科 日本学術振興会特別研究員(PD) 平成27年10月～平成31年3月 信州大学先端融合研究群バイオメディカル研究所 助教 平成31年4月～令和6年3月 信州大学農学部農学生命科学科 助教 令和6年～現在 信州大学農学部農学生命科学科 准教授			
会員番号：		入会年度：	平成23年	

2. 研究業績要旨 (1,000 字以内)

慢性的な肥満状態は2型糖尿病や心血管系疾患, 認知機能低下などの肥満関連疾患の発症リスクを上昇する。肥満の原因は食習慣の欧米化や運動不足による脂肪細胞の肥大化と過形成であり, これらを抑制することが肥満の効果的な予防と考えられてきた。その一方で, 脂肪細胞の形成不全はホルモン産生バランスの変調を来すことから, 肥満予防と健康維持には脂肪細胞の「量的制御」だけでなく「質的制御」も重要であると考えられる。そこで, 脂肪細胞の量的と質的制御に関する基盤的研究を行い, 食品成分によってそれらを分子レベルで調節することで, 肥満とそれに関連する疾患の予防に繋げることを目的として研究を行ってきた。

申請者は, 呈味成分のメチルキサンチン類(テオブロミンとテオフィリン)による脂肪細胞の制御機構の研究に取り組んだ。テオブロミン(TB)を高含有するカカオ豆抽出物の摂取は, 食事に起因する体重増加を緩和することを見出した。さらに, TB は内臓脂肪組織において脂肪前駆細胞のアデノシン受容体 1 にアンタゴニストとして結合し, 下流の cAMP シグナルを阻害することで脂肪細胞の形成を抑制することが判明した。一方で, 皮下脂肪組織では, TB は脂肪細胞が持つ脂質を貯蔵する性質を, 脂質を消費する性質へと転換することを発見した。また, その作用機構には核内受容体 PPAR γ の活性化が関与しており, TB は内臓脂肪組織では脂肪細胞の「量的制御」を, 皮下脂肪組織では脂肪細胞の「質的制御」という異なる作用を示すことが判明した。また, 茶葉由来のテオフィリンの摂取は, 脂肪重量には影響を及ぼさずに高脂肪食負荷による空腹時血糖値の上昇を緩和することを示した。肥満による血糖値の上昇には脂肪細胞由来の炎症性サイトカインの増加が関与する。テオフィリンは脂肪細胞のグルココルチコイド受容体にアンタゴニストとして結合することで, 炎症誘導性サイトカイン IL-6 の発現を抑制することを見出した。

以上のように, 申請者は食品成分による量的と質的の両側面から脂肪細胞の機能を制御する作用機構を明らかにした。また, 脂肪細胞の機能制御に関わる標的タンパク質を見出したことは, これらを標的とした新たな抗肥満効果を持つ食品成分の探察へと展開できる。今後も肥満とその関連疾患の予防に資する食品成分の機能性発現メカニズムの解明に関する学術的研究を展開していきたい。

3. 報文等のリスト

(1) 論文等 (20 編以内)

主要な 5 編に○印を付すこと。

1. Watanabe S, Haruyama R, Umezawa K, Tomioka I, Nakamura S, Katayama S, Mitani T (corresponding author).: Genistein enhances NAD⁺ biosynthesis by upregulating nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 121, 109433, 2023.
- ②. Nakashima M, Mitani T (corresponding author).: 25-Hydroxyvitamin D increases insulin-stimulated glucose uptake by enhancing adipocyte differentiation. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 68, 420-428, 2022.
3. Ikeda T, Watanabe S, Mitani T (corresponding author).: Genistein regulates adipogenesis by blocking the function of adenine nucleotide translocase-2 in the mitochondria. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 86, 260-272, 2022.
- ④. Tanaka E, Mitani T (corresponding author), Nakashima M, Yonemoto E, Fujii H, Ashida H.: Theobromine enhances the conversion of white adipocytes into beige adipocytes in a PPAR γ activation-dependent manner. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 100, 108898, 2022.
5. Yoshioka Y, Kitakaze T, Mitani T, Furuyashiki T, Ashida H.: Enzymatically synthesized glycogen prevents UVB-induced cell damage in normal human epidermal keratinocytes. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 67(1), 36-42, 2020.
6. Mitani T, Watanabe S, Wada K, Fujii H, Nakamura S, Katayama S.: Intracellular cAMP contents regulate NAMPT expression via induction of C/EBP β in adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 522(3), 770-775, 2019.
7. Shimizu, A, Mitani T, Tanaka S, Fujii H, Maebuchi M, Amiya Y, Tanaka M, Matsui T, Nakamura S, Katayama S.: Soybean-derived glycine-arginine dipeptide administration promotes neurotrophic factor expression in the mouse brain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 66(30), 7935-7941, 2018
- ⑧. Mitani T, Takaya T, Harada N, Katayama S, Yamaji R, Nakamura S, Ashida H.: Theophylline suppresses interleukin-6 expression by inhibiting glucocorticoid receptor signaling in pre-adipocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 646, 98-106, 2018.
- ⑨. Yamashita Y[†], Mitani T[†] ([†] co-first author), Wang L, Ashida H.: Methylxanthine derivative-rich cacao extract suppresses differentiation of adipocytes through down-regulation of PPAR γ and C/EBPs. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 64(2), 151-160, 2018.
- ⑩. Mitani T, Nagano T, Harada K, Yamashita Y, and Ashida H.: Caffeine-stimulated intestinal epithelial cells suppress lipid accumulation in adipocytes. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 63(5), 333-340, 2017.
- ⑪. Mitani T, Watanabe S, Yoshioka Y, Katayama S, Nakamura S, Ashida H.: Theobromine suppresses adipogenesis through enhancement of CCAAT-enhancer-binding protein β degradation by adenosine receptor A1. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*. 1864(12), 2438-

- 2448, 2017.
12. Heng MY, Katayama S, Mitani T, Ong ES, Nakamura S.: Solventless extraction methods for immature fruits: Evaluation of their antioxidant and cytoprotective activities. *Food Chemistry*. 221, 1388-1393, 2017.
 13. Mitani T, Yoshioka Y, Furuyashiki T, Yamashita Y, Shirai Y, Ashida H.: Enzymatically synthesized glycogen inhibits colitis through decreasing oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 106, 355-367, 2017.
 14. Yoshioka Y, Li X, Zhang T, Mitani T, Yasuda M, Nanba F, Toda T, Yamashita Y, Ashida H.: Black soybean seed coat polyphenols prevent AAPH-induced oxidative DNA-damage in HepG2 cells. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 60, 108-114, 2016.
 15. Harada N, Hanaoka R, Horiuchi H, Kitakaze T, Mitani T, Inui H, Yamaji R.: Castration influences intestinal microflora and induces abdominal obesity in high-fat diet-fed mice. *Scientific reports*. 6, 23001, 2016.
 16. Mitani T, Minami M, Harada N, Ashida H, Yamaji R.: Autophagic degradation of the androgen receptor mediated by increased phosphorylation of p62 suppresses apoptosis in hypoxia. *Cellular Signalling*. 27(10), 1994-2001, * 2015.
 17. Mitani T, Harada N, Tanimori S, Nakano Y, Inui H, Yamaji R.: Resveratrol Inhibits hypoxia-inducible factor-1 α -mediated androgen receptor signaling and represses tumor progression in castration-resistant prostate cancer. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 60(4), 276-282, * 2014.
 18. Mitani T, Ito Y, Harada N, Nakano Y, Inui H, Ashida H, Yamaji R.: Resveratrol reduces the hypoxia-induced resistance to doxorubicin in breast cancer cells. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 60(2), * 122-128, 2014.
 19. Ito Y[†], Mitani T[†]([†]: co-first author), Harada N, Isayama A, Tanimori S, Takenaka S, Nakano Y, Inui H, Yamaji R.: Identification of carbonyl reductase 1 as a resveratrol-binding protein by affinity chromatography using 4'-amino-3,5-dihydroxy-trans-stilbene. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 59(4), 358-364, 2013.
 20. Mitani T, Harada N, Nakano Y, Inui H, Yamaji R.: Coordinated action of hypoxia-inducible factor-1 α and β -catenin in androgen receptor signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 287(40), 33594-33606, 2012.

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

過去5年間の本大会(第73回~第77回大会)における一般講演の演者としての発表は5件、共同研究者を含めた発表総数は9件である。

1. 三谷墨一, 渡邊駿, 春山莉輝, 富岡郁夫: ゲニステインはNAD合成経路を活性化することで糖代謝を改善する。第77回日本栄養・食糧学会大会, 2023年5月, 札幌。
2. 米本英都, 鈴木真彩, 三谷墨一: カカオ豆抽出物は β 3アドレナリン受容体を直接刺激することで脂肪細胞の褐色化を誘導する。第77回日本栄養・食糧学会大会, 2023年5月, 札幌。
3. 鈴木真彩, 米本英都, 高谷智英, 三谷墨一: レスベラトロール誘導体は β 酸化関連遺伝子の発現を誘導し異所性脂肪の蓄積を減少する。第77回日本栄養・食糧学会大会, 2023年5月, 札幌。
4. 三谷墨一, 田中瑛美, 米本英都: カカオ由来テオブロミンはミトコンドリアの分解を抑制することで脂肪細胞の褐色化を促進する。第76回日本栄養・食糧学会大会, 2022年6月, 兵庫。

5. 三谷墨一, 池田貴弘, 渡邊 駿: ゲニステインの新規標的分子を介した脂質生成抑制メカニズム. 第 75 回日本栄養・食糧学会大会, 2021 年 7 月, オンライン開催.
6. 三谷墨一, 田中瑛美: テオブロミンは PPAR γ 依存的に白色脂肪細胞の褐色化を誘導する. 第 74 回日本栄養・食糧学会大会, 2020 年 5 月, 仙台.
7. 三谷墨一, 渡邊駿, 片山茂, 中村宗一郎: ゲニステインによる脂肪細胞での NAMPT の発現調節メカニズムについて, 第 73 回日本栄養・食糧学会大会, 2019 年 5 月, 静岡.
8. 片山茂, 有村美紗, 宮寄恵子, 澤口誠, 三谷墨一, 中村 宗一郎: おから長期摂取が老化促進マウス SAMP8 の脳機能に与える影響. 第 73 回日本栄養・食糧学会大会, 2018 年 5 月, 静岡.
9. 海瀬ひかる, 市川紗貴, 安田真由, 三原敏敬, 熊谷武久, 三谷墨一, 中村宗一郎, 片山茂: *Lactobacillus paracasei* K71 菌体の経口投与が皮膚光老化抑制に及ぼす効果. 第 73 回日本栄養・食糧学会大会, 2018 年 5 月, 静岡.

(3) 特記事項

受賞歴

1. 日本農芸化学会, 2023 年, BBB 論文賞, Genistein regulates adipogenesis by blocking the function of adenine nucleotide translocase-2 in the mitochondria.
2. 日本生化学会, 2014 年, 若手優秀発表賞, 低酸素下で誘導される p62 介在性オートファジーによるアンドロゲン受容体の分解機構
3. 日本フードファクター学会, 2013 年, Young Investigator Award, レスベラトロールはリガンドと非競合的にアンドロゲン受容体シグナルを抑制する.
4. 日本生化学会, 2011 年, 鈴木紘一メモリアル賞, 低酸素下の β -catenin によるアンドロゲン受容体シグナル活性化機構の解析.
5. 日本農芸化学会関西支部, 2009 年, 若手優秀発表賞, 前立腺がん細胞におけるアンドロゲン受容体シグナルと低酸素シグナルクロストーク.

その他

第 73 回 日本栄養・食糧学会大会においてトピックス演題に選定

タイトル:ゲニステインによる脂肪細胞での NAMPT の発現調節メカニズムについて