20 研究領域2

温度感受性TRP受容体を用いた体熱産生亢進成分の探索

Searching for body-warming components in food through thermosensitive transient receptor potential ion channels

渡辺　達夫　Tatsuo WATANABE　生活健康科学研究科食品栄養科学専攻食品化学研究室　教授

Professor, Laboratory of Food Chemistry, Department of Food and Nutritional Sciences, Graduate School of Nutritional and Environmental Sciences, University of Shizuoka

Profile

2006年　静岡県立大学食品栄養科学部教授
1995年　静岡県立大学食品栄養科学部助教授
1988年　静岡県立大学食品栄養科学部助手
1988年　京都大学大学院農学研究科博士課程修了
1980年　東北大学理学部卒業

2006 Professor, School of Food and Nutritional Sciences, University of Shizuoka
1995 Associate Professor, School of Food and Nutritional Sciences, University of Shizuoka
1988 Research Associate, School of Food and Nutritional Sciences, University of Shizuoka
1988 Ph.D., Graduate School of Agriculture, Kyoto University
1977 Graduate from Faculty of Sciences, University of Tokyo

Contact

TEL　054-264-5543
　　+81-54-264-5543
e-mail　watanbt@u-shizuoka-ken.ac.jp
URL　http://sfns.u-shizuoka-ken.ac.jp/foodchem/

序論

カプサイシン受容体TRPV1をはじめとする温度感受性TRP受容体は現在9種が知られている。TRPV1を活性化する食品成分は交感神経の活性化などを介して、体脂肪蓄積の抑制作用を有する。TRPA1は、感覚神経においてTRPV1と共発現していることが多く、TRPA1の活性化成分も抗肥満作用を有することが予想される。また、低温で活性化されるTRPM8を活性化する食品成分も体温や脂肪蓄積に影響するものと考えられる。これらの温度感受性TRP受容体を活性化する食品成分のin vitroでの探索と、マウスへの給餌試験によるin vivoでの有効性の検証を目的とした。

成果

In vitroの試験としては、TRPV1発現細胞を用いて、小麦・ミョウガ・タマネギから1-モノアシルグリセロールを活性成分として同定した。また、コショウ中のTRPV1活性化成分として成分数種を同定した。TRPA1発現細胞にて検索した結果、黒コショウから数種の活性化成分を見出した。また、ミョウガ辛味成分とニンニク含流化合物、ガランガル辛味成分、ローヤルゼリー中の脂肪酸がTRPA1を活性化する事、ならびにこれらの中にはワサビ辛味成分アリルイソチオシアネートよりも高活性な化合物があることを明らかにした。さらに、TRPM8を一過的に発現した培養細胞にて活性化合物のスクリーニングができるようになった。

In vivo試験として、高脂肪・高ショ糖食給餌マウスにてTRPV1・TRPA1・TRPM8活性化成分の効果を検討した。TRPV1活性化成分1-オレオイルグリセロール(1-MG)の添加によりUCP1含量が増大した。また、コショウの辛味成分ピペリンを添加すると、マウスの内蔵脂肪の蓄積と、褐色脂肪中の産熱タンパク質UCP1量の増大が認められること、ピペリンよりも黒コショウ抽出物の方が効果が強いことを明らかにした。TRPA1アゴニストであるシンナムアルデヒドは、体脂肪の蓄積の抑制とUCP1の増大をもたらした。TRPM8活性化成分であるメントールを高脂肪高ショ糖食に添加するとマウスの内蔵脂肪蓄積を抑制する事を明らかにした。さらに、サーモグラフィーにてマウスの体表温度を測定する実験系を確立し、各種温度感受性TRP受容体活性化物質投与による表皮温の変化を測定した。

展望

TRPV1とTRPA1の活性化成分を見出し、これらとTRPM8活性化成分は、高エネルギー食摂取マウスで体脂肪蓄積の抑制や体温の上昇が認められることを明らかにした。今後、ヒトにおける有用性が検証されねばならないが、これらの化合物が肥満の抑制の一助となることを期待する。

Introduction

There are nine thermosensitive transient receptor potential (TRP) ion channels including capsaicin receptor, TRPV1. Food components activating TRPV1 inhibit body fat deposition through sympathetic nerve stimulation. Because TRPA1 is mainly coexpressed with TRPV1 in sensory nerve endings, TRPA1 activation is expected to have an anti-obesity effect. Further, TRPM8, which is activated by cool temperatures, is also thought to affect body temperature or body fat deposition. We have searched for agonists toTRPV1, TRPA1 and TRPM8 *in vitro* and performed food component addition tests to high-fat and high-sucrose diets in mice.

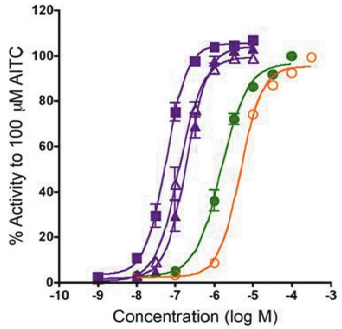
Results

Using TRPV1-expressing cells, we found 1-monoacylglycerols from wheat, myoga and onion to be agonists. We also identified several black pepper components as weak agonists. Further, we clarified that pungent compounds in myoga and galangal and sulfur compounds in garlic activate TRPA1 and that some of them are stronger than the most well-known TRPA1 agonist, allyl isothiocyanate. Moreover, we established an experimental system of cells that transiently expresses TRPM8.

We also performed *in vivo* experiments in which we fed mice high-fat and high-sucrose diets to induce obesity. TRPV1: Addition of 1-oleolylglycerol increases the uncoupling protein 1 (UCP1) content of interscapular brown adipose tissue (IBAT). Piperine, a pungent compound in black pepper, diminished visceral fats and increased UCP1 in IBAT, black pepper extract showing stronger effects than piperine. TRPA1: Cinnamaldehyde, a pungent component of cinnamon, inhibited fat deposition and increased UCP1. TRPM8: We found that menthol decreases visceral fat. Further, we established a measuring system for the surface temperature of mice that utilized thermography equipment.

Perspectives

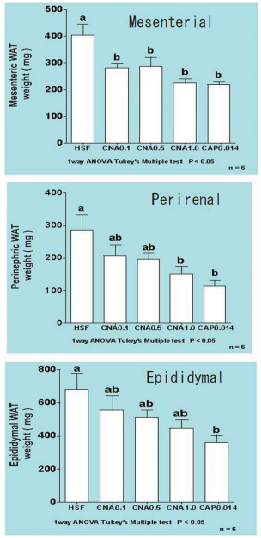
We found that several agonists of TRPV1 and TRPA1 and some agonists of TRPV1, TRPA1 and TRPM8 inhibit visceral fat deposition. The effects of such compounds on humans remain to be clarified, but we expect that they will be helpful in the prevention of obesity.



	EC_{50}(μM)	TOP(%)
●AITC	1.54	96.7
○CNA	4.76	95.3
▲MD	0.199	104
△MT	0.127	99.3
■PG	0.060	105

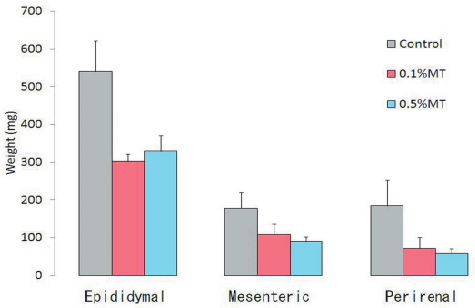
[図1]
ミョウガ辛味成分とシンナムアルデヒドによるTRPA1の活性化

[Figure 1]
Activation of TRPA1 by pungent components in myoga and cinnamaldehyde.



[図2]
シンナムアルデヒド(CNA)の投与が高脂肪・高ショ糖食給餌マウスの内臓脂肪量に及ぼす影響

[Figure 2]
Effect on visceral fat deposition of cinnamaldehyde (CNA) addition to the diets of high-fat and high-sucrose diet-fed mice.



[図3]
メントール(MT)の投与が高脂肪・高ショ糖食給餌マウスの内臓脂肪量に及ぼす影響

[Figure 3]
Effects on visceral fat deposition of menthol (MT) addition to the diets of high-fat and high-sucrose diet-fed mice.

代表的な発表論文と研究業績 ／ Major Publications and Achievements

1. T. Watanabe, K. Ohnuki, K. Kobata: Studies on the metabolism and toxicology of emerging capsinoids. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 7(5), 533-542 (2011)
2. Y. Terada, M. Narukawa, T. Watanabe: Specific hydroxyl fatty acids in royal jelly activate TRPA1. *J. Agric. Food Chem.*, 59, 2627-35 (2011)
3. Y. Iwasaki, M. Tanabe, Y. Kayama, M. Abe, M. Kashio, K. Koizumi, Y. Okumura, Y. Morimitsu, M. Tominaga, Y. Ozawa, T. Watanabe: Miogadial and miogatrial with alpha,beta-unsaturated 1,4-dialdehyde moieties--novel and potent TRPA1 agonists. *Life Sci.*, 85(1-2), 60-9 (2009)
4. K. Koizumi, Y. Iwasaki, M. Narukawa, Y. Iitsuka, T. Fukao, T. Seki, T. Ariga, T. Watanabe: Diallyl sulfides in garlic activate both TRPA1 and TRPV1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 382, 545-548 (2009)
5. Y. Iwasaki, O. Saito, M. Tanabe, K. Inayoshi, K. Kobata, S. Uno, A. Morita, T. Watanabe: Monoacylglycerols activate capsaicin receptor, TRPV1. *Lipids*, 43(6), 471-83 (2008)