

# 脂肪組織を作り替え、 脂肪を燃焼しやすい体を作る

高知大学

教育研究部総合科学系複合領域科学部門

准教授 難波 卓司

2023年9月12日

# 自己紹介



高知大学 教育研究部総合科学系複合領域科学部門  
農林海洋科学部海洋科学部海洋生命科学コース

難波研究室

難波 卓司

専門分野: 薬理学・細胞生物学

- |                   |  |
|-------------------|--|
| 2005年3月           | 岡山大学薬学部総合薬学卒業（薬剤師免許習得）   |
| 2007年3月           | 熊本大学大学院薬学教育部修士課程修了   |
| 2010年3月           | 熊本大学大学院薬学教育部博士課程修了（博士（薬学））   |
| 2010年4月～2011年9月   | 熊本大学薬学部 博士研究員（学術振興会博士研究員 PD）   |
| 2011年10月～2013年12月 | ハーバード大学医学部博士研究員（ハーバード大学皮膚科学研究所 MGH）<br>（学術振興会博士研究員 PD, 海外学術振興会特別研究員） |
| 2014年1月～2017年2月   | 高知大学教育研究部総合科学系複合領域科学部門 特任助教  |
| 2017年3月～現在        | 高知大学教育研究部総合科学系複合領域科学部門 准教授   |

# 肥満

- ・有史以来最もストレスが多いといわれる現代において、日々の精神的ストレス、高栄養の食事や重ねていく年齢により、私たちの体は恒常性を乱されて様々な病気を発症する。
- ・脂肪細胞内に脂肪が過剰に蓄積する肥満は脂質代謝異常や糖尿病など多くの病気の発症と増悪の原因となるためその予防が重要である。
- ・肥満は様々な病気の原因になることが明らかではあるが、その患者数は増加の一途である。

# 肥満を予防するには？



肥満の予防するには？



摂取カロリーの制限

継続的な適切な運動



肥満を防ぐ方法は分かっているのに肥満の人は増えている・・・

# 分かっているいても難しい……

- ・ **食事は生活におけるストレスの発散**方法の一つでもあり高カロリー的美食や嗜好品を制限することは難しい。
- ・ **身体的に負荷がかかる運動**を継続的に続けることは難しい

**食事制限や運動せずに肥満を予防する方法はないか？**

# 白色脂肪細胞

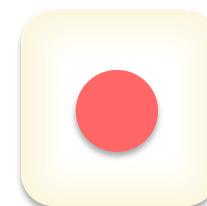
脂肪由来  
間葉系幹細胞



通常分化



白色  
脂肪細胞



脂肪滴 **大**  
ミトコンドリア **少**

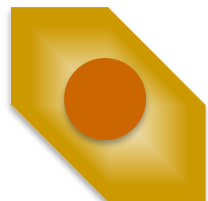
脂肪を蓄積する

白色脂肪細胞の増加と脂肪の異常蓄積により肥満になる。

脂質を異常蓄積した白色脂肪細胞は炎症を引き起こすなど、  
様々な病気の発症と増悪を促進する。

# 褐色脂肪細胞

筋前駆細胞



生後以降は分化しない



※年齢と共に減少していく

褐色  
脂肪細胞



脂肪滴 小

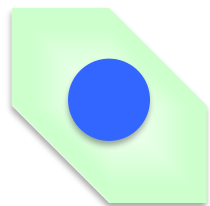
ミトコンドリア 多

褐色脂肪細胞は脂肪を熱として分解・消費できる。

年齢と共に減少するため、この細胞を利用して脂肪を  
燃焼させることは難しい可能性がある。

# ベージュ脂肪細胞

脂肪由来  
間葉系幹細胞



白色  
脂肪細胞



条件付きで分化



寒冷ストレスや  
アドレナリン刺激など

ベージュ  
脂肪細胞



脂肪滴 小  
ミトコンドリア 多

脂肪を燃焼する

ベージュ脂肪細胞は脂肪を熱として分解・消費できる。

褐色脂肪細胞とは異なり、加齢していても増やすことができるので、  
ベージュ脂肪細胞を増やすことは、**抗肥満のターゲット**となる。

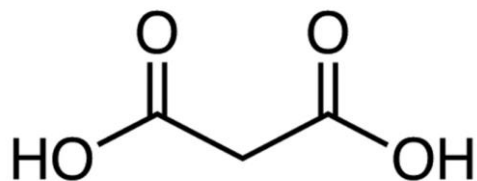


# 本技術が目指すもの

ベージュ脂肪細胞を増やして、肥満を予防・治療する

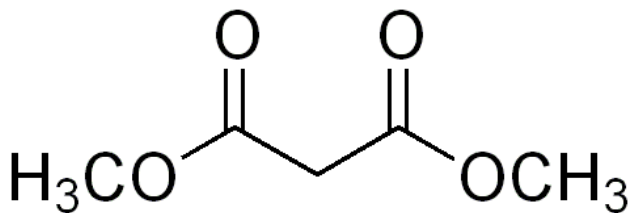
脂肪を燃焼しやすい体を作る!!

## マロン酸またはそのエステル



マロン酸

- ・ ミトコンドリアの機能を変化させる



ジメチルマロン酸

- ・ 毒性は強くない

- ・ マロン酸: ラットLD50値: 1310mg/kg  
マウスLD50値: 4000mg/kg
- ・ カテキン: ラットLD50値: 200~2000mg/kg  
マウスLD50値: 2170mg/kg
- ・ ポリメトキシフラボン(脂肪の燃焼を促進): ラットLD50値:1000mg/kg

# 高脂肪食によるマウス肥満モデル

高脂肪食を自由摂食させて肥満にさせる

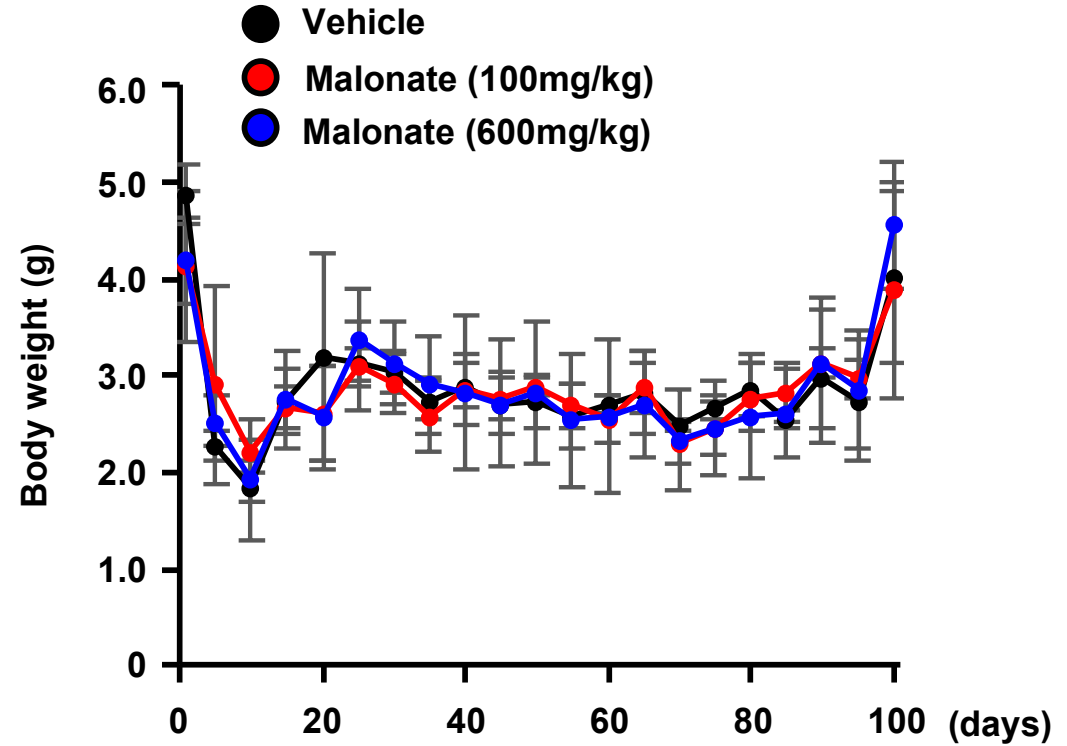
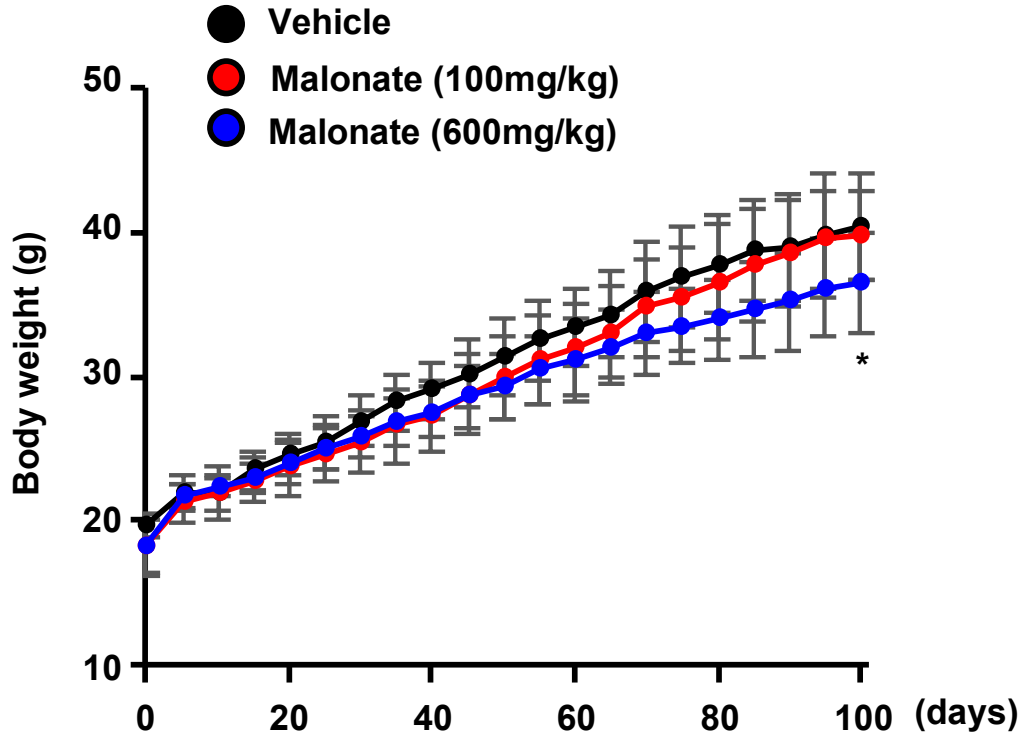


100日間



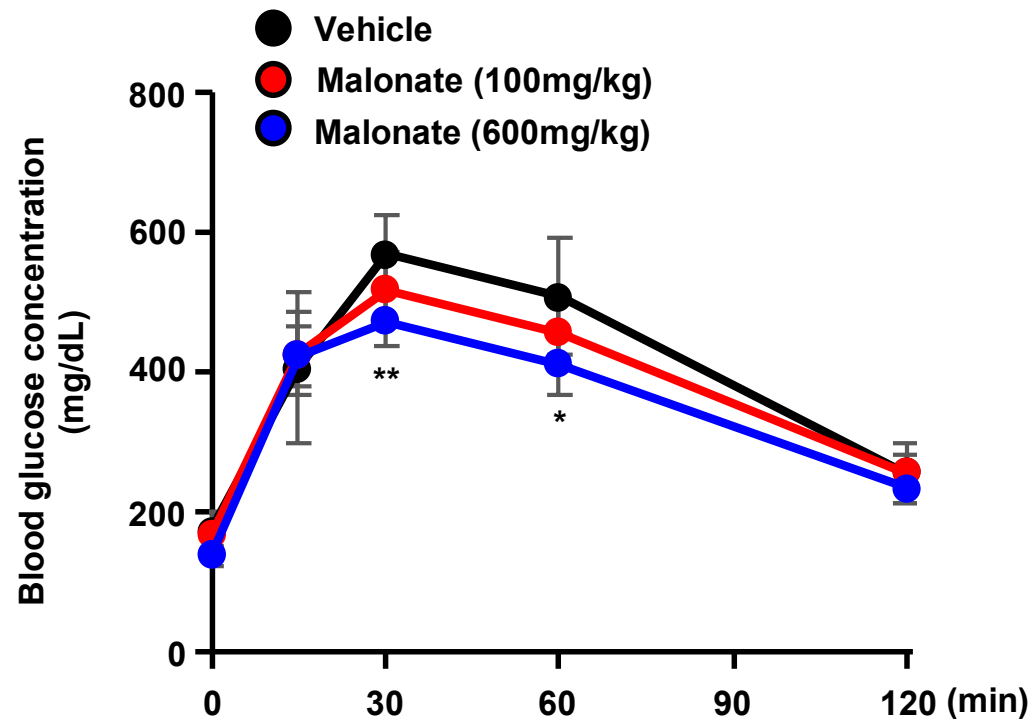
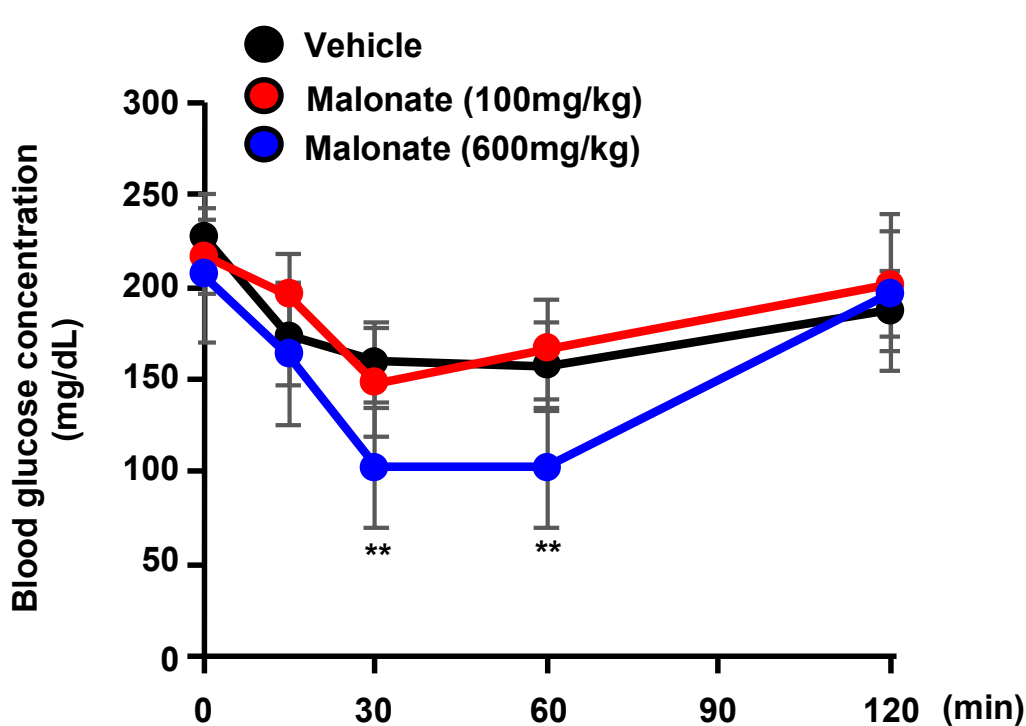
マロン酸を100mg/kg または 600mg/kgを  
1日1回経口投与する

# マロン酸は高脂肪食による体重増加を抑制する



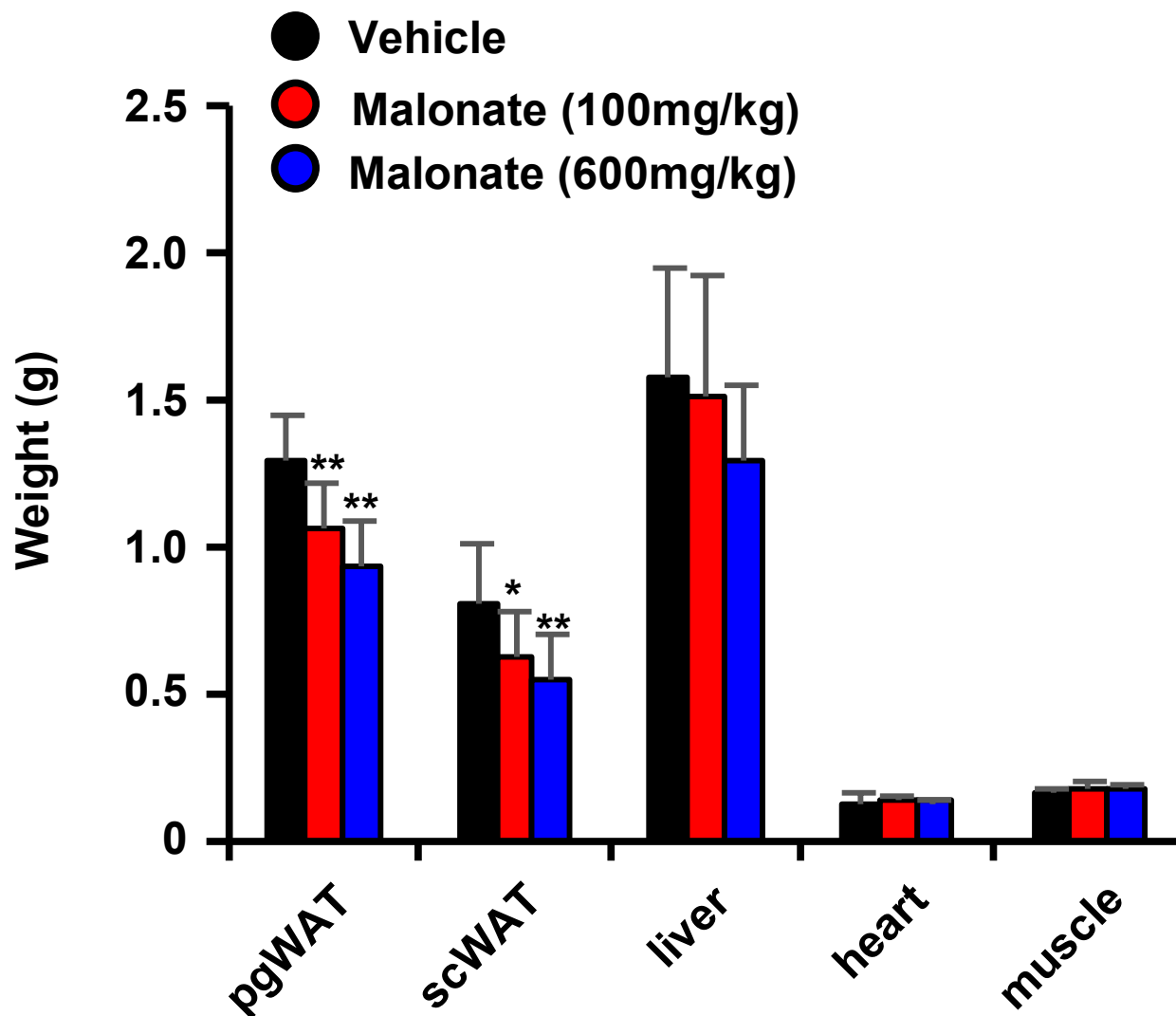
マロン酸は摂食量を変化させずに体重増加を抑制する

# マロン酸による糖尿病治療効果



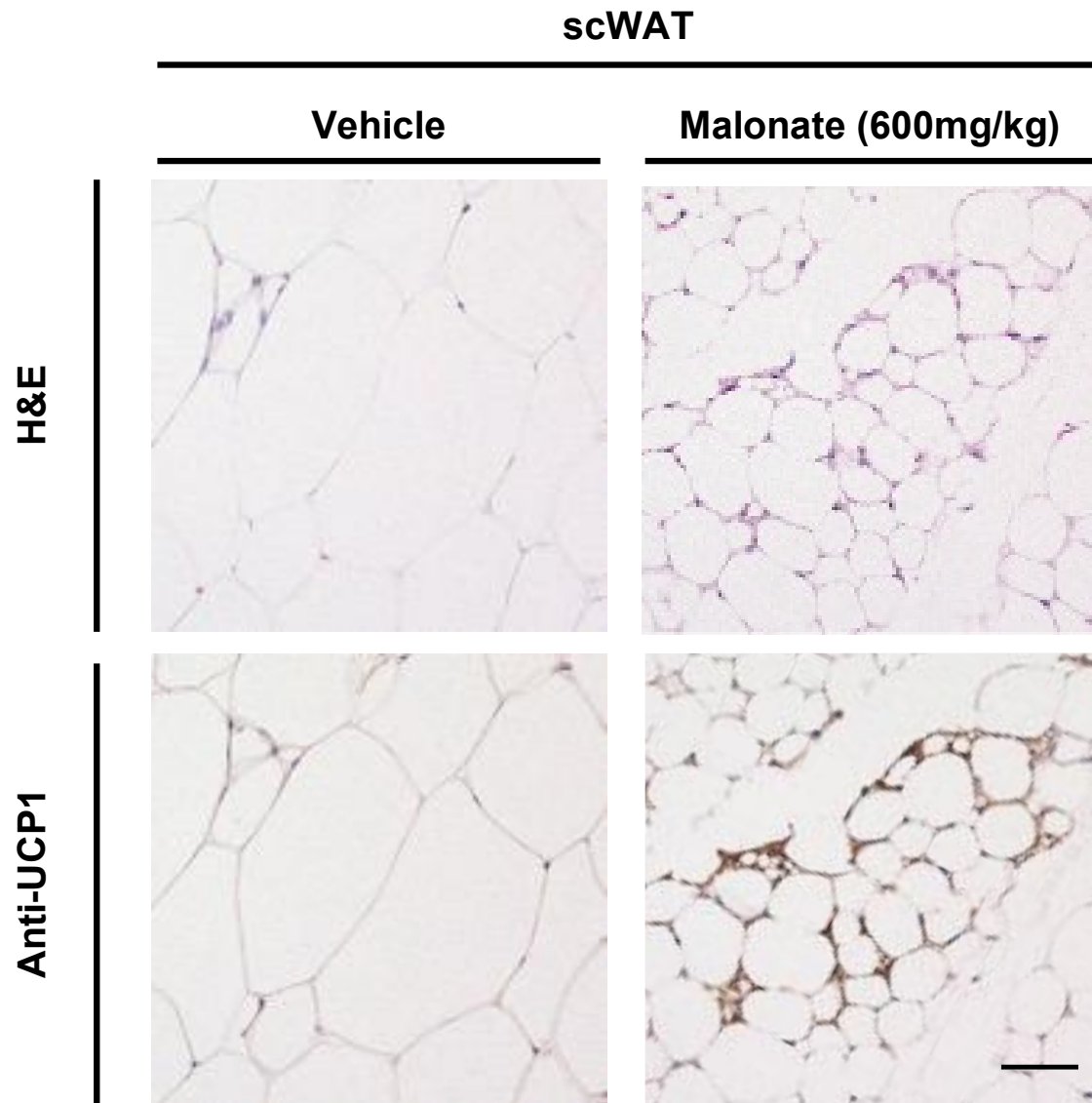
マロン酸はインスリ抵抗性と耐糖能の異常を改善する  
糖尿病に対する治療効果あり

# マロン酸による脂肪減少効果



マロン酸は白色脂肪組織の増大を抑制する

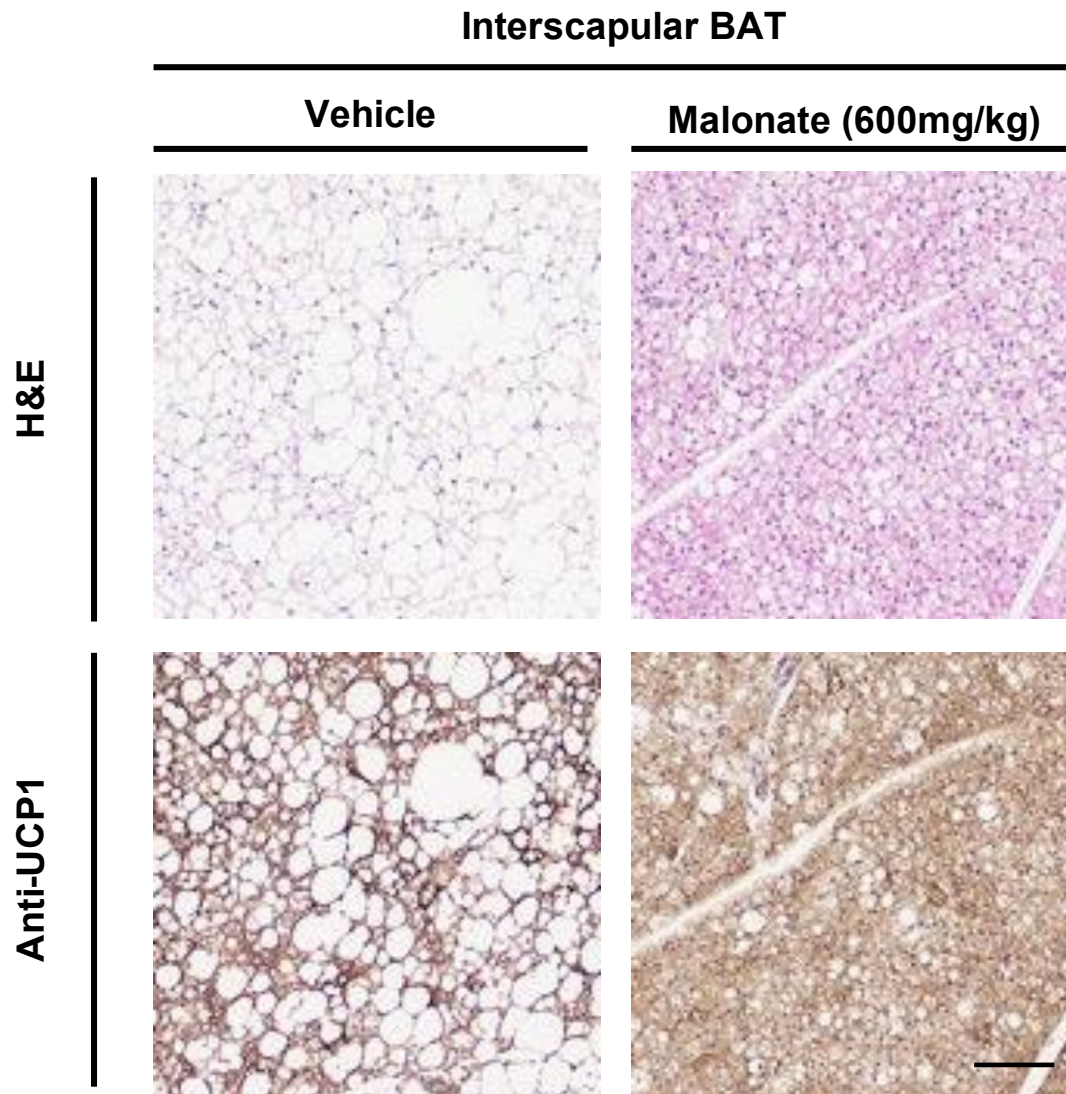
# マロン酸によるベージュ脂肪細胞の誘導



※ベージュ脂肪細胞の  
マーカー(UCP1)

マロン酸は白色脂肪組織内にベージュ脂肪細胞を増加させる

# マロン酸は褐色脂肪細胞の減少を阻止する



※褐色脂肪細胞の  
マーカー(UCP1)

マロン酸は肥満による褐色脂肪細胞の減少を抑制をする



## 従来技術とその問題点

抗肥満作用のある化合物としては、様々なものが販売されているが、その作用機構は多岐にわたる。

ベージュ脂肪細胞をターゲットとした素材も研究レベルで報告が多いが、その効果として、体重増加の抑制、血糖値に対する効果、脂肪組織の増大の抑制を併せ持った素材は無い。

# 新技術の特徴・従来技術との比較

	本発明	競合技術1	競合技術2	競合技術3
構成	マロン酸またはそのエステル	ローズヒップ抽出物	防風通聖散エキス	D-アルロース
得られる特性	高脂肪食摂取による体重増加抑制、インスリン抵抗性の改善、ベージュ脂肪細胞の誘導、褐色脂肪細胞の減少抑制	褐色脂肪細胞の活性化とベージュ脂肪細胞の誘導	脂肪組織の縮小とベージュ脂肪細胞の誘導	褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞の活性化
適用分野	健康食品、医薬品	健康食品	健康食品、医薬品	健康食品
その他	高脂肪食摂取による肥満を防ぐとともに、インスリン抵抗性も改善する	肥満ではなく、健全な状態での褐色脂肪細胞の活性化とベージュ脂肪細胞の誘導に注目	脂肪組織の縮小に注目、体重は抑制できない	脂肪組織の縮小に注目

# 想定される用途

- 肥満予防を目的とした健康食品
- また、糖尿病治療効果等もみられたことから、医薬品としての開発も可能性がある

## 実用化に向けた課題

- 現在、マウスレベルでの効果を確認している。しかし、ヒトに対する効果が未解決である。
- 今後、マロン酸やジメチルマロン酸の剤形を検討する必要がある。

# 企業への期待

- 未解決のヒトに対する効果について、臨床試験を行いたい。
- どのような形(錠剤、粉末?)で摂取するのが良いかの検討を行いたい。

## 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 抗生活習慣病剤
- 出願番号 : 特願2022-063060
- 出願人 : 高知大学
- 発明者 : 難波卓司、 隠岐翔馬

# お問い合わせ先

高知大学 次世代地域創造センター  
地域イノベーション部門

知財担当 恒川 典之

山下 奉海

TEL 088-844-8418

FAX 088-844-8556

e-mail [kt05@kochi-u.ac.jp](mailto:kt05@kochi-u.ac.jp)