

## 食環境によるアディポサイトカイン産生調節を介した メタボリックシンドロームの予防・改善に関する研究

永尾 晃 治

佐賀大学農学部生命機能科学科 准教授

### はじめに

食生活や生活スタイルの変化が原因となって発症する生活習慣病(癌・高脂血症・動脈硬化・糖尿病・高血圧)は日本を含め先進工業国における死亡原因の半数以上を占めている。現在のような高齢化社会においては、それらの治療費用が国民医療費の約3割に達し、社会経済的にも最も重要な課題となっている。「メタボリックシンドローム」は、内臓脂肪型肥満を中心病態として致死的な動脈硬化性疾患(脳梗塞や心筋梗塞)の危険因子が重積した状態を示し<sup>1,2)</sup>、その予備群も含めると40歳以上の日本人に占める割合は、男性で二人に一人、女性で五人に一人と概算されている。

メタボリックシンドロームの発症病理に関する詳細な理解には未だ不明な点が多く残されているが、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの発見とその生理作用の解明が重要な役割を果たしている<sup>1)</sup>。即ち、従来は余剰エネルギーの貯蔵体としてのみ捉えられていた脂肪組織が、能動的に生理活性物質を分泌して全身の代謝を調節しうる臓器であることが明らかになったことで、肥満とメタボリックシンドローム発症との関連性を説明するエビデンスがもたらされた。肥満は脂肪細胞に慢性炎症を生じさせ、誘導されたTumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) や Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1) のような炎症性アディポサイトカインは、肥満度の上昇に伴って血中濃度が上昇し、その結果、2型糖尿病の主要病態である末梢組織におけるインスリン感受性低下などを引き起こす<sup>1)</sup>。その一方でアディポネクチンは、その血中濃度が肥満度と逆相関する唯一のアディポサイトカインであり、全身の糖・脂質代謝を正常化する作用が明らかにされている<sup>1)</sup>。従って、血中アディポサイトカインのプロファイル変動が、メタボリックシンドロームの発症と改善に重要な因子であると考えられている。

近年、生活習慣病の発症予防に食品成分の生体調節機

能を活用する試みが盛んに行われており、本研究は、メタボリックシンドロームの発症・予防・改善におけるアディポサイトカインプロファイル変化と食環境による影響について明らかにすることを目的とした。

### 機能性脂質の栄養生理作用

我々は、リノール酸の構造異性体で共役2重結合を有する「共役リノール酸(CLA、図1)」に内臓脂肪減少作用と高脂血症改善作用を見出し、その作用機序として、脂肪酸 $\beta$ 酸化系の亢進と脂肪酸合成系の抑制が関与することを明らかにした<sup>3)</sup>。またCLA異性体精製物を用いた研究から、ヒト肝臓由来細胞からの脂質分泌抑制作用や肥満ラットにおける抗肥満作用やエネルギー代謝亢進作用が、10t,12c-CLAによるものであることを明らかにした<sup>3,4)</sup>。さらに我々は、病態ラット(肥満モデルおよび本態性高血圧発症モデル)の高血圧発症に対してCLA(もしくは10t,12c-CLA)が抑制作用を示すことを見出した<sup>5-7)</sup>。その作用機序としては、昇圧性アディポサイトカインであるアンジオテンシノーゲン及びレプチンの産生抑制(図2)や、高血圧の危険因子であるインスリン抵抗性を改善するアディポネクチンの産生亢進(図3)を介することを明らかにした。また我々は、メタボリックシンドロームの主要病態の一つである非アルコール性脂肪性肝臓障害(NAFLD)に対して、CLA投与が、アディポネクチンの血中濃度上昇による肝臓への取込み亢進をもたらし、炎症性因子TNF  $\alpha$ の発現を抑制してNAFLD発症を抑制できること、骨格筋中の糖・脂質代謝関連遺伝子の発現調節を介して糖代謝改善をもたらすことを示した<sup>8,9)</sup>。またこれらの作用はCLAによる核内転写調節因子：ペルオキシソーム増殖剤活性化因子受容体(PPARs)の活性化を介している事も示唆された<sup>1,3)</sup>。

食事中のトリグリセリドやリン脂質に主成分として含まれる種々の脂肪酸にそれぞれ異なった栄養生理機

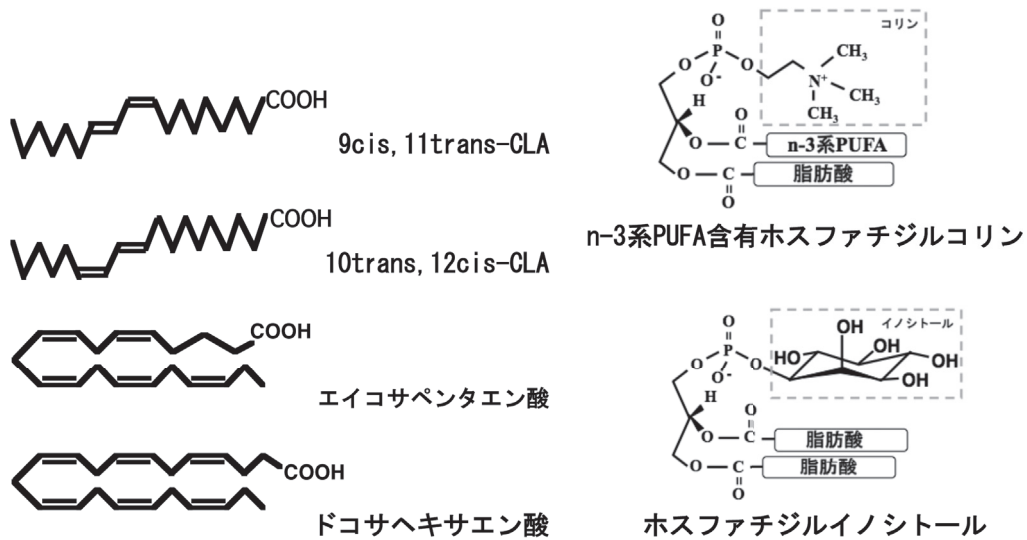


図1 機能性脂質の構造

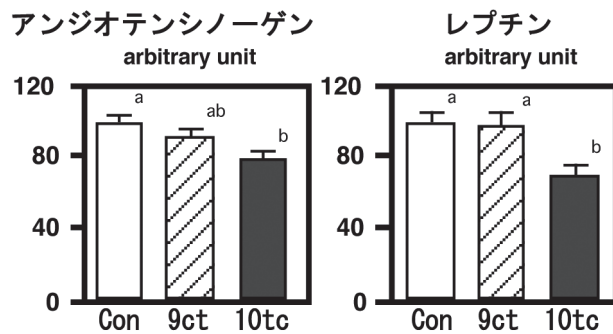


図2 10t,12c-CLA 異性体摂取は、肥満モデル OLETF ラットの内臓脂肪組織における昇圧性アディポサイトカイン mRNA 発現を抑制する  
ab  $P < 0.05$

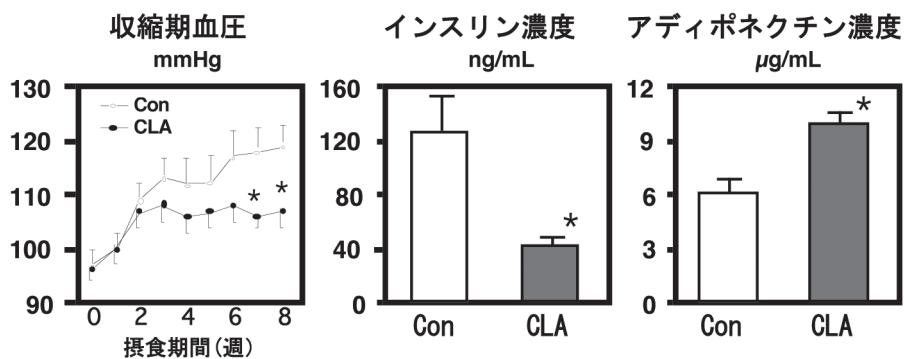


図3 CLA 摂取は、肥満モデル Zucker ラットの血漿アディポネクチン濃度の上昇を介して高インスリン血症を改善し、血圧上昇を抑制する  
\*  $P < 0.05$

能が明らかとなっているが、中でもエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) などの n-3 多価不飽和脂肪酸 (n-3 PUFA, 図1) は、海産物に豊富に含まれ、脂質低下作用を有することが報告されてい

る<sup>1)</sup>。またこれまでのリン脂質研究では、細胞膜リン脂質の生理学的意義に関する研究が主流であったが、我々は食事として与えたホスファチジルコリン (PC) の、脂肪肝モデル動物における病態発症予防・改善作用を報告

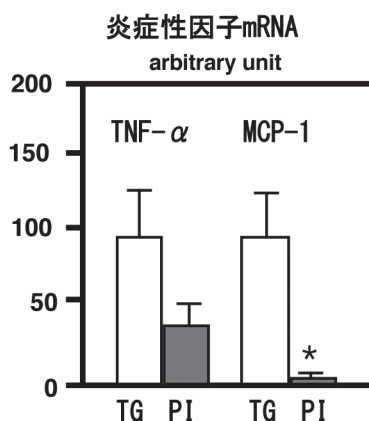


図4 PI摂取による肥満モデル Zucker ラットの肝臓障害改善には、炎症性因子の遺伝子発現抑制が関与している  
\*  $P < 0.05$

してきた<sup>10)</sup>。本研究で我々は、魚卵からPCを調製することでn-3 PUFA、特にDHAを脂肪酸組成に含むn-3 PUFA-PC(図1)を得て、その栄養生理作用について検討した<sup>11)</sup>。その結果、肥満モデルラットへのn-3 PUFA-PC投与は、血清および肝臓脂質濃度の低下ならびに血糖値の低下をもたらした。その作用機序としては、血中アディポネクチン濃度の上昇ならびに肝臓に於ける脂質代謝関連酵素の活性および遺伝子発現の調節が寄与しているものと考えられた。さらに我々は、食品中に微量に存在するリン脂質であるホスファチジルイノシトール(PI、図1)についても、肥満・糖尿病ラットにおいて、アディポネクチン濃度の上昇・炎症性因子(TNF $\alpha$ やMCP1)の発現抑制などを介して、NAFLD改善作用やコレステロール濃度低下作用をもたらすことを報告した(図4)<sup>12,13)</sup>。

以上のことから、機能性脂肪酸の生理作用をより効果的に発揮させるために、各種リン脂質との組み合わせを検討することが重要であると考えられた。

### キノコ由来成分の栄養生理作用

ムキタケ(*Panellus serotinus*)は、シイタケ(*Lentinus edodes*)やハタケシメジ(*Lyophyllum decastes*)と同じキシメジ科に属し、その中のワサビタケ属に分類されるキノコである。佐賀県林業試験場では、無加温・無加湿のビニールハウス(簡易ハウス)を用いた菌床栽培技術の確立と簡易ハウス栽培に適した優良菌株の選抜などにより、ムキタケの市場への安定的な供給を可能にした。筆者らはムキタケの栄養生理作用評価を行う中で、ムキタケおよびムキタケ由来抽出物摂取による

肥満誘発性肝臓障害の予防・改善作用を見だし、炎症性アディポサイトカイン:MCP-1の転写レベルでの産生抑制作用が寄与していることを見出した(図5)<sup>14)</sup>。炎症性因子であるMCP-1 mRNA発現は、核内転写調節因子nuclear factor kappa B(NF $\kappa$ B)の活性化によって誘導されることが知られている。NF $\kappa$ Bは通常inhibitor $\kappa$ B(I $\kappa$ -B)と結合して不活性な状態で存在しているが、I $\kappa$ -B kinase(I $\kappa$ BK)が活性化されてI $\kappa$ -Bをリン酸化すると、I $\kappa$ -Bがユビキチン化されて分解され、NF $\kappa$ Bが活性化される(図5)。IKK $\beta$ はI $\kappa$ BKをリン酸化して活性化するため、IKK $\beta$ 活性阻害作用は、炎症性遺伝子の発現抑制を目指した創薬ターゲットになっている。本研究において、ムキタケ熱水抽出物にin vitroでIKK $\beta$ 阻害活性が認められたため、ムキタケ粉末摂取はIKK $\beta$ -NF $\kappa$ Bシグナル経路の阻害を介してMCP-1低下をもたらし、このことが肥満モデルマウスの病態改善に寄与したものと考えられた<sup>14)</sup>。なおムキタケ抽出物中の生理活性本体の検索と同定については、今後の検討課題である。

### おわりに

本研究では、食事成分によるメタボリックシンドロームの予防・改善における生理作用機序や遺伝子転写制御機構について解析し、食品由来機能性成分が核内転写調節因子(特に脂肪細胞のPPAR $\gamma$ やNF $\kappa$ B)への作用を介して、アディポサイトカイン産生を調節することが示された(図6)。食品由来機能性成分の持つアディポネクチン上昇剤もしくは炎症性アディポサイトカイン産生抑制剤としての機能は、食環境によるメタボリックシ

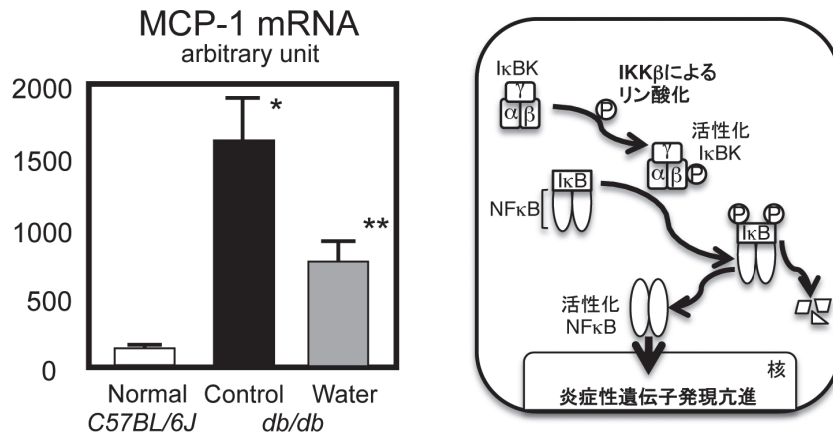


図5 ムキタケ粉末摂取による脂肪組織中 MCP-1 mRNA 発現抑制と炎症性遺伝子の発現制御様式  
\*  $P < 0.05$  vs Normal, \*\*  $P < 0.05$  vs Control.

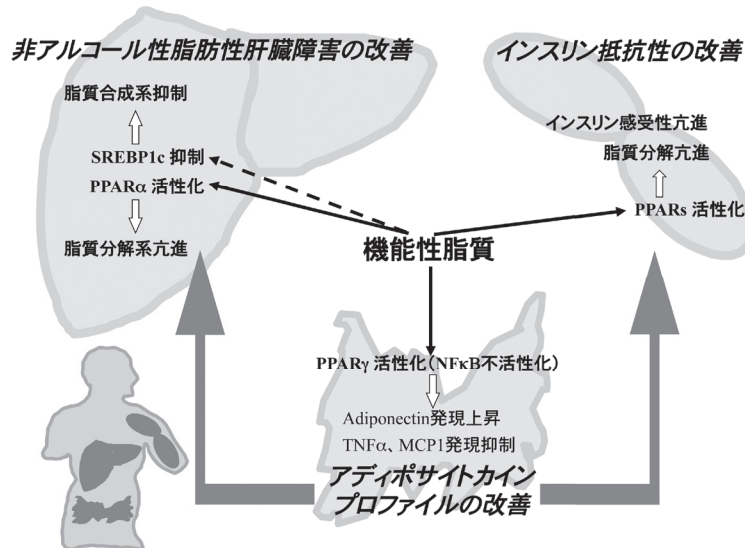


図6 食事成分によるアディポサイトカイン産生制御を介したメタボリックシンドロームの予防・改善様式

ンドロームの予防・改善というアプローチにおいて極めて有望であり、今後より広範で精力的な開発・応用研究が望まれる。

### 要 約

メタボリックシンドロームに対する食環境の影響について検討を行う中で、核内転写調節因子に対する活性調節能を持つ機能性脂質・食品由来の粗抽出物・ペプチドやポリフェノール等が病態モデル動物の肥満・脂質代謝異常・糖代謝異常・高血圧の発症を抑制することを見いだした。その作用機序として、脂肪酸β酸化およびエネルギー代謝の亢進、脂質合成の抑制、および脂肪組織に

おけるアディポサイトカインプロファイルの調節などが関与することを示した。なかでも、機能性脂質摂取によるアディポネクチンの産生亢進は、非アルコール性肝臓障害の発症を抑制できること、骨格筋中の糖・脂質代謝関連遺伝子の発現調節を介して糖代謝改善をもたらすことも明らかにした。また、キノコ由来抽出物摂取による肥満誘発性肝臓障害の予防・改善に、炎症応答経路の抑制作用が寄与していることを見出し、メタボリックシンドロームにおけるアディポサイトカインプロファイル改善への抗炎症性成分活用の有効性を示した。

以上の研究により、メタボリックシンドロームの予防・改善において、食環境によるアディポサイトカイン

産生制御の有効性を示し、栄養薬理学研究における新たな標的組織として脂肪組織の重要性を提示することができた。

## 謝 辞

この度は、栄誉ある第二回三島海雲学術賞を授与頂きましたことに対し、財団関係者の方々をはじめ、選考委員の先生方、また本学術賞にご推薦頂きました日本栄養・食糧学会に厚く御礼申し上げます。本研究は、佐賀大学農学部生命機能科学科食品栄養化学分野で行われたものです。ご指導頂いた柳田晃良先生（佐賀大学名誉教授）ならびに研究に協力して下さった歴代の研究室員ならびに共同研究者の方々に深く感謝致します。また学生時代・ポスドク時代から今日に至るまで、変わらぬご指導ご鞭撻を賜りました今泉勝己先生（九州大学副学長）、池田郁男先生（東北大学教授）、窄野昌信先生（宮崎大学教授）、佐藤匡央先生（九州大学准教授）、Dr. Christopher J. Fielding & Dr. Phoebe E. Fielding（Emeritus Professors at University of California, San Francisco）にこの場をお借りして深謝申し上げます。

## 文 献

- 1) K. Nagao, T. Yanagita,; *Prog. Lipid Res.*, 47, 127-146, 2008.
- 2) K. Nagao, T. Yanagita,; *Pharm. Res.*, 61, 208-212, 2010.
- 3) K. Nagao, T. Yanagita,; *J. Biosci. Bioeng.*, 100, 152-157, 2005.
- 4) K. Nagao, et al,; *Nutrition*, 19, 652-656, 2003.
- 5) K. Nagao, et al,; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 306, 134-138, 2003.
- 6) K. Nagao, et al,; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 310, 562-566, 2003.
- 7) N. Inoue, et al,; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 323, 679-684, 2004.
- 8) K. Nagao, et al,; *J. Nutr.*, 135, 9-13, 2005.
- 9) N. Inoue, et al,; *J. Agric. Food Chem.* 54, 7935-7939, 2006.
- 10) Y. Buang,; *Nutrition* 21, 867-873, 2005.
- 11) B. Shirouchi, et al,; *J. Agric. Food Chem.*, 55, 7170-7176, 2007.
- 12) B. Shirouchi, et al,; *J. Agric. Food Chem.*, 56, 2375-2379, 2008.
- 13) B. Shirouchi, et al,; *J. Oleo Sci.* 58, 111-115, 2009.
- 14) K. Nagao, et al,; *J. Nutr. Biochem.*, 21, 418-423, 2010.
- 15) M. Inafuku, et al,; *Br. J. Nutr.*, 107, 639-646, 2012.
- 16) N. Inoue, et al,; *Lipids Health Dis.*, 12, 18, 2013.