

アンドロゲンを基軸とした栄養代謝制御に関する研究

原 田 直 樹

大阪公立大学大学院農学研究科 准教授

緒 言

食事は2型糖尿病やメタボリックシンドロームなどの代謝疾患と密接に関連し、その発症を正にも負にも調節する。高カロリー摂取が代謝疾患発症の一因となることは自明であるが、代謝異常は1つの要因だけでなく加齢や老化に関係した様々な要因の複合的な影響によって顕在化すると考えられる。

Y染色体に存在する性決定遺伝子SRYが存在すると、胎児期に性腺原基から精巣が形成されてテストステロンを中心とする男性ホルモン（アンドロゲン）を一過的に産生・分泌することで、男性への性分化が生じる。思春期にはアンドロゲンの増加により第二性徴が促進されて20代にピークを迎えるが、その後、加齢とともに次第に減少する¹⁾。近年、このアンドロゲンの減少に伴って生じる心身の不調が、加齢男性性腺機能低下（late-onset hypogonadism: LOH）症候群、いわゆる男性の更年期障害として知られるようになった。LOH症候群は、性功能障害・抑うつ・認知機能低下・睡眠障害・筋力低下・皮膚の変化・骨密度低下に加えて内臓脂肪増加・インスリン抵抗性・耐糖能異常といった代謝異常を認める。

寿命に関する疫学調査の結果から、男性の血中テストステロンの低下は糖尿病やメタボリックシンドロームを介して、心疾患や脳血管疾患のリスクを高め、寿命を縮めることが明らかとなった¹⁾。しかし、一連のメカニズムについては不明な点が多い。我々は、膵β細胞機能、腸内細菌叢や褐色脂肪組織に注目してアンドロゲンと糖・脂質代謝の関係を明らかにしてきた。その中で、男性ホルモン低下と高カロリー（高脂肪食）摂取との相互作用が代謝異常を誘発する鍵になることを見出した。さらに、代謝疾患を予防する食品成分に関する知見も得ており、これらの研究成果を以下に紹介する。

結 果

1. 膵β細胞機能に対する作用

2型糖尿病は、膵β細胞におけるインスリン分泌の低

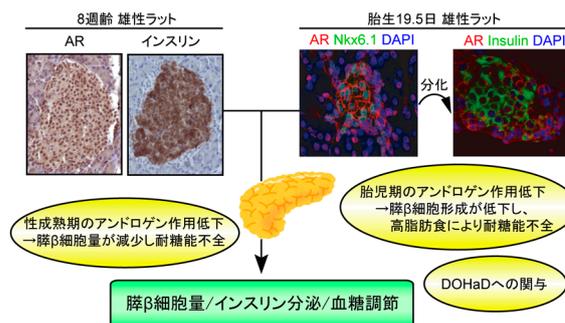


図1 ラット膵β細胞におけるアンドロゲンの役割

雄性ラットの膵β細胞に発現するARは膵β細胞量を維持・増加させ、耐糖能を正常に保つ。胎児期の雄性ラット膵臓NKX6.1陽性細胞にARが発現して膵β細胞形成を促進する。胎児期アンドロゲンの作用低下と生後高脂肪食摂取により耐糖能異常を呈することは、DOHaDへの関与を示す。

下と肝臓・脂肪組織・骨格筋におけるインスリン感受性のバランスが崩壊することによって発症する。我々は、免疫組織化学染色によりラット膵β細胞にアンドロゲン受容体（AR）が発現すること²⁾、去勢（精巣摘出）によって膵β細胞量が7割減少して耐糖能異常が生じること、去勢による影響はテストステロンの補充によって完全に回復することを見出した³⁾。即ち、膵β細胞におけるアンドロゲンシグナリングの低下が、2型糖尿病を誘発する一因となることが判明した（図1）。血糖値が上昇するとテストステロン産生が減少するが、膵β細胞ではARの発現も低下させたことから、膵β細胞におけるアンドロゲン作用の低下は糖毒性のメカニズムの一端を説明するものと考えられる。

Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD)説は、胎児期の環境が後の生活習慣病発症に影響するという概念であるが、オランダ飢饉の研究などから男性の方が影響を受けやすいことが知られる。胎児期のテストステロンシャワーが生じる時期の膵臓において、ARはインスリン陽性細胞（膵β細胞）へと分化する直前のNKX6.1陽性細胞に発現が認められた⁴⁾。そこで、ARアンタゴニストを母ラットに投与して検討したところ、胎児期に適切な

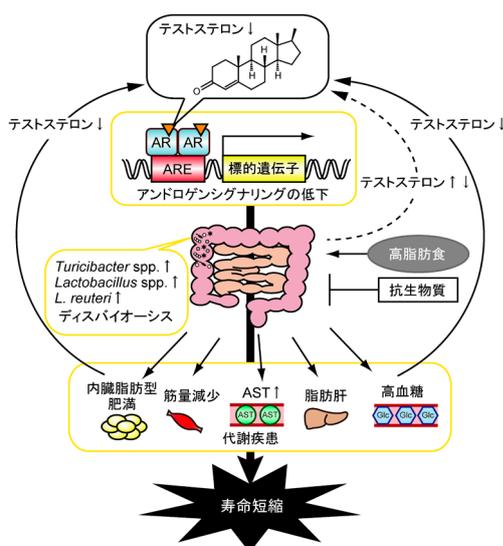


図2 アンドロゲン作用低下マウスにおける代謝疾患・寿命について

去勢やARKOによるアンドロゲン作用の抑制は、腸内細菌異常を引き起こし、腹部肥満・高血糖・肝脂肪症・サルコペニア・血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加を引き起こし、早死にのリスクになる。抗生物質投与は、アンドロゲン作用不足による代謝異常を消失させる。N. Harada, et al.; *Gut Microbes*, 12, 1817719, 2020より改変。

アンドロゲン作用がもたらされえなかった雄仔では、十分な膵β細胞が発達せず出生し、生後の高脂肪食の影響下でインスリン分泌が低下して耐糖能異常を生じることが判明した (図1)。

2. 腸内細菌叢や褐色脂肪組織に対する作用

腸内細菌叢の乱れ (ディスバイオーシス) は、宿主に肥満を中心とした代謝異常を引き起こす。我々はエネルギー代謝に及ぼすアンドロゲン作用低下と高カロリー摂取の影響について検討した。その結果、去勢マウスやARノックアウト雄性マウスでは、高脂肪食摂取時でのみ、食餌効率が上昇して肥満・内臓脂肪蓄積・血糖上昇・大腿筋重量減少・脂肪肝が発症し、寿命まで短縮させることを見出した。高脂肪食摂取時にアンドロゲン作用低下は腸内細菌叢 (*Turicibacter*属と *Lactobacillus reuteri*の増加) を変化させており、抗生物質により腸内細菌叢を攪乱すると上記の症状はすべて消失することを見出した。これらの結果から、アンドロゲン作用低下と高脂肪食の相互作用によって腸内細菌叢を変化させて代謝異常を生じさせることが明らかになった⁵⁻⁹⁾ (図2)。

カロリー制限を行ったアカゲザルやボルチモア長寿研究から、長寿命と体温には負の相関性があることが示されて

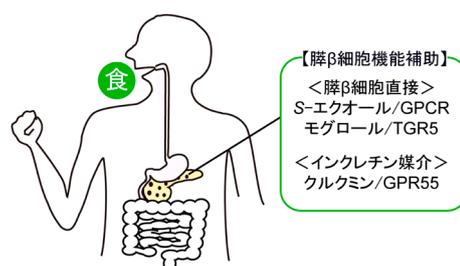


図3 食品成分による膵β細胞機能補助

S-エクオールは、膵β細胞のGPCRを介してインクレチン模倣作用を発揮する。羅漢果モグロールはGPCR型胆汁酸受容体TGR5の活性化によりインスリン分泌促進作用を持つ。クルクミンはGPR55の活性化により腸管L細胞でインクレチンホルモン分泌促進を介して、膵β細胞の機能を補助する。

いる。我々は、去勢マウスやARノックアウトマウスを用いて、褐色脂肪組織においてアンドロゲンがノルアドレナリンシグナリングと拮抗して、体温を負に調節する作用があることを見出した¹⁰⁾。これは、アンドロゲンの寿命への影響に体温低下作用の関与を示唆する結果である。

3. 食品成分などを利用した代謝改善作用

代謝疾患の予防法の確立を目的として、特に膵β細胞機能に焦点を当て、2型糖尿病を予防する機能性食品成分や食品テクスチャーについて明らかにしてきた (図3)。

- ①大豆イソフラボンのダイゼインから腸内細菌によって産生されるS-エクオールが、直接膵β細胞に作用してGタンパク質共役型受容体 (GPCR) を介してcAMP/PKAシグナルを活性化してインクレチン模倣作用を持つことを見出した^{11,12)}。
- ②ウコンに含まれるクルクミンがGPR55を活性化させてインクレチン分泌促進作用を持つことを明らかにした¹³⁾。
- ③羅漢果モグロールが脂肪細胞分化抑制作用を持つこと¹⁴⁾、GPCR型胆汁酸受容体TGR5を介してインスリン分泌を促進して耐糖能異常を改善させることを見出した。
- ④食品硬度が高いと膵β細胞機能が亢進するという知見も得た¹⁵⁾。

考 察

アンドロゲンは、雄の胎児期や思春期に増加して性分化や性成熟を促すが、加齢に伴って減少することで心身の不調を生じさせる。我々は、動物モデルを用いて、アンドロゲン作用低下と現代食である高カロリー食 (高脂肪食) が組み合わさることで、エネルギー代謝への影響に相乗作用が生まれて代謝疾患の発症を加速的に増大させる可能性とそのメカニズムを示した。これらの研究成

果は、LOH症候群の概念を裏付けるとともに、メカニズムの一端を説明するものである。さらに、DOHaD説に対して胎児期のアンドロゲンの作用低下と生後高脂肪食のクロストークが影響するという概念を提唱した。これまでの研究成果は、アンドロゲンの生理作用を明らかにするとともに、プレジジョン栄養学を実現するための土壌となる性差理解にも繋がっている。また、我々の研究成果は代謝疾患の予防における食事や食品成分の役割に関する知見を広げてきた。食品成分については生理作用と直接的な標的分子を明らかにして、科学的エビデンスを持った情報を発信してきた。特に、GPCRの一部が食品成分の標的となることを見出したことは研究分野にインパクトを与えるものである。

要 約

食事の影響を受ける代謝疾患の発症機構の解明とその予防を目指し、その調節因子としてアンドロゲンシグナリングを捉え、生化学・生理学・分子生物学・栄養学的見地から研究を行ってきた。膵 β 細胞にARが発現してアンドロゲンの直接の標的となること、性成熟期にはアンドロゲンが膵 β 細胞量を増加させて耐糖能を正常に維持することを見出した。胎児期におけるアンドロゲン作用不全は雄の膵 β 細胞発達を抑制し、生後の高脂肪食負荷が加わることによってインスリン分泌が抑制されて耐糖能異常を生じさせることを明らかにした。去勢やARノックアウトによるアンドロゲン作用抑制は、高脂肪食摂取時に腸内細菌叢を変化させ、食餌効率を上昇させて2型糖尿病やメタボリックシンドロームを生じさせるとともに、寿命にまで影響することを明らかにした。これらの代謝異常はすべて抗生物質投与時には消失したことから、腸内細菌叢の変化が代謝異常の上流に位置すると考えられる。さらに、アンドロゲンは、褐色脂肪組織で熱産生を抑制する作用を持つことを見出した。また、S-エクオールが膵 β 細胞のGPCRを活性化してインクレチン様作用を発揮すること、クルクミンがGPR55を活性化させインクレチン分泌を促進すること、羅漢果モグロールが

GPCR型胆汁酸受容体TGR5を活性化すること、食品硬度の違いが膵 β 細胞機能への影響することを明らかにし、食による代謝疾患予防に関する知見を得た。

謝 辞

この度は、第12回三島海雲学術賞の栄誉を賜り、公益財団法人三島海雲記念財団関係者の皆様、財団学術委員の先生方、本賞に推薦して頂きました日本農芸化学会の松山旭会長ならびにご支援を頂きました学会の諸先生方に厚く御礼申し上げます。本研究は、大阪公立大学大学院農学研究科生命機能化学専攻、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において行われたもので、一部は平成22年度（第48回）三島海雲記念財団学術研究助成を受けて遂行したものです。本研究を行う機会を与えて頂きご指導いただきました大阪府立大学名誉教授乾博先生、大阪公立大学教授山地亮一先生、激励くださいました大阪府立大学名誉教授中野長久先生に心より感謝申し上げます。そして、共に研究を行った在学生、卒業・修了生、共同研究者の方々に感謝の意を表します。

文 献

- 1) N. Harada: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **82**, 1667–1682, 2018.
- 2) N. Harada, et al.: *J. Cell. Biochem.*, **116**, 998–1006, 2015.
- 3) N. Harada, et al.: *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **314**, E274–E286, 2018.
- 4) N. Harada, et al.: *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **317**, E731–E741, 2019.
- 5) N. Harada, et al.: *Sci. Rep.*, **6**, 23001, 2016.
- 6) N. Harada, et al.: *Gut Microbes*, **7**, 533–539, 2016.
- 7) N. Harada, et al.: *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **318**, E525–E537, 2020.
- 8) N. Harada, et al.: *Gut Microbes*, **12**, 1817719, 2020.
- 9) N. Harada, et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **498**, 105–110, 2018.
- 10) N. Harada, et al.: *J. Biol. Chem.*, **298**, 102619, 2022.
- 11) H. Horiuchi, et al.: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **60**, 291–296, 2014.
- 12) H. Horiuchi, et al.: *J. Nutr.*, **147**, 1631–1639, 2017.
- 13) N. Harada, et al.: *npj Sci. Food*, **6**, 4, 2022.
- 14) N. Harada, et al.: *PLoS One*, **11**, e0162252, 2016.
- 15) N. Harada, et al.: *PLoS One*, **15**, e0233797, 2020.

著者紹介



原田 直樹 (ハラダ ナオキ)

1980年 岡山県生まれ
2002年3月 大阪府立大学農学部卒業
2007年4月 日本学術振興会特別研究員 (DC2)
2007年9月 大阪府立大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了
2007年9月 博士 (農学) の学位取得 (大阪府立大学)
2008年10月 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 助教
2015年4月 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 講師
2019年4月 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 准教授
2022年4月 大阪公立大学大学院農学研究科 准教授