

《農芸化学技術賞》

胡麻に含まれるセサミンの機能解明と健康食品の開発



① サントリー株式会社 知的財産部 課長 秋元健吾①
 ② サントリー株式会社 健康食品事業部 部長 新免芳史②
 ③ サントリー株式会社 健康食品生産部 部長 沖田定喜③
 ④ サントリー株式会社 健康科学研究所 主任研究員 小野佳子④

はじめに

胡麻（ゴマ）は、良質な食用油脂を供給する貴重な油糧作物として古くから世界中で食されてきた。ゴマ種子は、油糧種子中でも油脂含量が高く（約50%）特有の芳香を有すること、酸化劣化に対して高い安定性を示すこと、オレイン酸やリノール酸などの不飽和脂肪酸を多く含むにもかかわらず長期間の保蔵においても発芽率をはじめとする生理機能を保ちうることなど、他の多くの油糧種子には認められない特性をもっている。また、ヒトの健康に対する補助食品として、あるいは医薬品として古くから使用されてきた点でも、他の油糧種子とは異なる位置を占めている。

このような種子油脂としての特異な作用に注目して、ゴマに含まれる微量成分に関する研究が進められてきた。ゴマ油の酸化安定性が高いことから、新規な抗酸化物質（セサミノール）が発見され注目を集めたが、ゴマリグナンの中でも最も多量に存在するセサミンは、*in vitro* では抗酸化活性を示さないため、栄養化学的ないしは生理学的興味を持たれていなかった。本研究では、セサミンが脂肪酸生合成系のΔ5不飽和化酵素を特異的に阻害することを発見したことを転機として、その後のセサミンの機能解明とセサミンを利用した健康食品の開発について、以下にその概要を述べる。

1. Δ5不飽和化酵素阻害剤としてのセサミンの発見

筆者らは、菌体の構成脂肪酸としてアラキドン酸などの高度不飽和脂肪酸を含む微生物の探索を行い、アラキドン酸含有油脂（トリアシルグリセロール）の高生産株として *Mortierella alpina* を選抜した。*M. alpina* は、Δ6不飽和化酵素、炭素数を18から20にするための鎖長延長酵素、Δ5不飽和化酵素の働

きにより、リノール酸をアラキドン酸に変換するが、この微生物による高度不飽和脂肪酸の生産研究の過程で、ゴマ油中にジホモ-γ-リノレン酸からアラキドン酸への変換を司るΔ5不飽和化酵素を特異的に阻害する因子が存在することを発見し、その因子がセサミンであることを同定した。ラット肝臓ミクロソームを用いた同様の実験でもΔ5不飽和化酵素のみが特異的に阻害され（IC₅₀ 72 mM）、微生物のみならず動物においても有効なΔ5不飽和化酵素阻害剤であることが確認された。この発見は、生体内でのセサミンの効能研究のキッカケとなり、その後の機能解明の扉を開いた。

2. セサミンのコレステロール低下作用と作用メカニズム

動物を使った機能解析を進める中で、セサミンは血清コレステロール低下作用を示すことがラットで確認され、その作用メカニズムが小腸からのコレステロール吸収阻害と肝臓でのコレステロール合成阻害（3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase に対する阻害）であることを明らかにした。さらに、この血清コレステロール低下作用はα-トコフェロールの共存下で顕著に増強されることを見いだした。1%コレステロール食負荷によるラットの高コレステロール血症に対して、セサミンを0.05、0.2%の配合比で飼料に添加して2週間自由に摂取させると、セサミン群の血清コレステロール値は、対照群と比較して用量依存的に低下し、また、単独では影響を及ぼさない1%α-トコフェロールの添加はセサミンの共存下で相乗的にコレステロールを低下させることを見いだした。セサミン量を一定にした場合もトコフェロールの濃度に依存してその作用が増強されることも確認している（表1）。この相乗効果の作用メカニズムについてDNAマイクロアレイにより検証し

表1 ラット血清コレステロール濃度に及ぼすセサミンとα-トコフェロールの相乗的低下作用

グループ	動物数	血清総コレステロール (mg/dL)
高コレステロール食	6	490 ± 94 ^a
+1.0% α-tocopherol	6	460 ± 70 ^a
+0.05% sesamin	6	437 ± 76 ^a
+0.05% sesamin + 1% α-tocopherol	6	244 ± 23 ^{bc}
+0.2% sesamin	6	371 ± 28 ^{ac}
+0.2% sesamin + 1% α-tocopherol	6	149 ± 9 ^b
高コレステロール食	9	429 ± 24 ^a
+0.2% sesamin	6	374 ± 64 ^b
+0.2% sesamin + 0.2% α-tocopherol	6	243 ± 5 ^c
+0.2% sesamin + 1% α-tocopherol	6	184 ± 13 ^c

数値は、平均±SE
 異なる文字間で有意差あり、*p* < 0.05

た結果、胆汁からのコレステロール排泄に関与する ABC トランスポーターの発現増強の寄与が示唆された。

3. アルコール代謝促進

マウスをエタノールチャンバーで1週間飼育することにより実験的アルコール性肝障害を惹起し、セサミンの影響について検討した。マウスを2群に分け1群は標準食群、他群は1%セサミン食群とした。アルコールの連続吸入により血清中の GOT, GPT, TG および T-BIL が著明に上昇し、肝細胞への脂肪沈着も顕著であった。このとき、セサミン摂取群ではこれらの上昇が明らかに抑制され、脂肪の蓄積量も減少していた(表2)。

メカニズムを検証するため、ラットにセサミンを3日間連続経口投与して肝臓 mRNA の発現変化を DNA マイクロアレイにより解析した。その結果、セサミン投与によってラット肝臓の脂肪酸β酸化系酵素の発現が増強した。アルコール代謝系酵素では、アルコール脱水素酵素 (ADH) やアルコール代謝特異的 CYP2E1 には影響を与えず、アルデヒド脱水素酵素 (ALDH) の発現を3~4倍に上昇させた。ALDH mRNA 発現量の上昇は、リアルタイム PCR でも確認された。エタノールの過剰摂取は、脂肪酸代謝に障害を与え、肝臓内に脂肪を蓄積することが知られており、セサミンはエタノール代謝促進効果ならびに脂肪酸β酸化促進作用により、エタノールによる障害を抑制した可能性が示唆される。

4. 生体内抗酸化活性

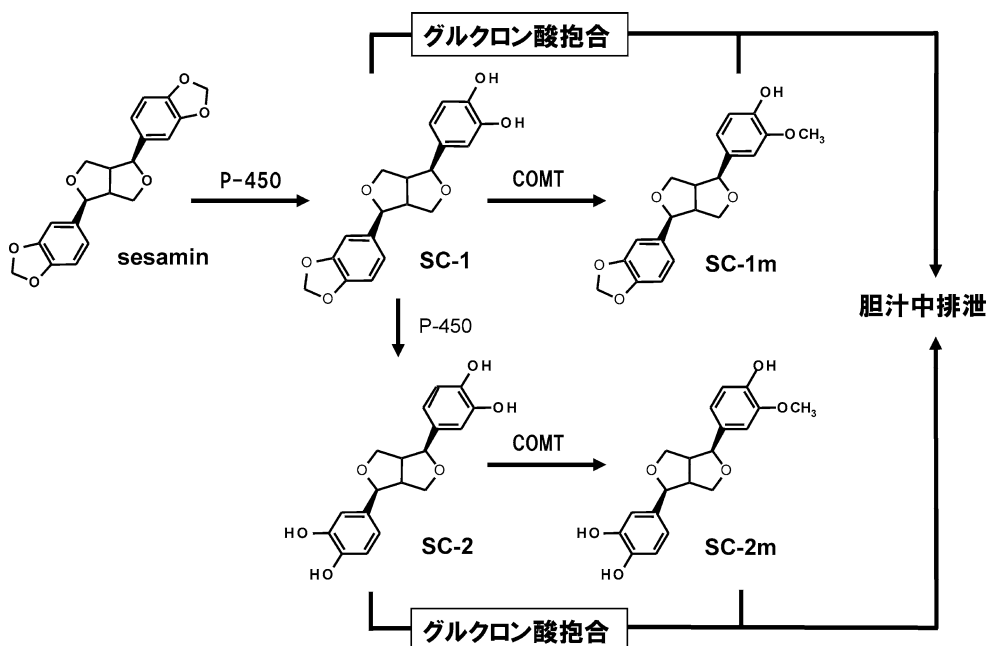
セサミンは、フェノール基をもたず、*in vitro* では抗酸化活性を示さない。しかし、7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene で誘発したラット乳癌に対するセサミンの評価を行ったところ、0.2% 混餌飼料で、コントロール群と比べて明らかに乳癌の平均数および触診癌の累積数を低下させた。また、セサミンが血漿、肝臓の過酸化脂質を低下させるという生体内抗酸化活性を見だし、*in vivo* で抗酸化作用を示すことを明らかにした。このように、セサミンは *in vivo* 評価において抗酸化作用を示すが、その代謝については明らかにされていなかった。そこでまず、*in vitro* でセサミンとラット S9 画分を補酵素の存在下で反応させ、その代謝物について解析した。その結果、セサミンは代謝酵素によりその一方のメチレンジオキシフェニル基が開裂して2個のOH基をもつカテコール体に変換されることが明らかとなった。また、セサミンを経口投与したラットの胆汁を採取し、代謝物の構造を解析することにより、四つの代謝物を同定した(図1)。これらの代謝物は、試験管内においてセサミンと比較して強い抗酸化活性を示した。さらに詳細な動態解析により、経口的に摂取させたセサミンは主として門脈を介して吸収されて肝臓に運ばれ、その過程で抗酸化作用を有するカテコール体に変換され、一部はメトキシ化された後抱合化を受けて胆汁中や尿中に排泄されることを明らかにした。この生体内代謝がセサミンの抗酸化作用のキーファクターであった。

表2 アルコールの連続吸入により惹起される肝障害に対するセサミンの影響

Groups	T-CHO mg/dL	TG mg/dL	T-Bil mg/dL	GOT IU/L	GPT IU/L	Fat droplets
Control	91.6 ± 8.8	58.6 ± 12.1	0.47 ± 0.15	149.7 ± 76.3	26.1 ± 7.8	1.0
Ethanol	100.9 ± 10.2	237.3 ± 124.2 ^{**}	1.61 ± 1.32 [#]	312.4 ± 203.8 [#]	39.6 ± 31.9	3.5
Ethanol+sesamin	89.4 ± 8.5	83.0 ± 19.0 ^{*#}	0.41 ± 0.04 [*]	81.6 ± 15.4 ^{#,**}	18.3 ± 1.6 [*]	1.8

[#] $p < 0.05$, ^{**} $p < 0.01$ vs. the control group

^{*} $p < 0.05$, ^{**} $p < 0.01$ vs. the ethanol group



Nakai et al., J. Agric. Food Chem., 51 (6), 1666-1670, (2003).

図1 セサミンの代謝と体内動態

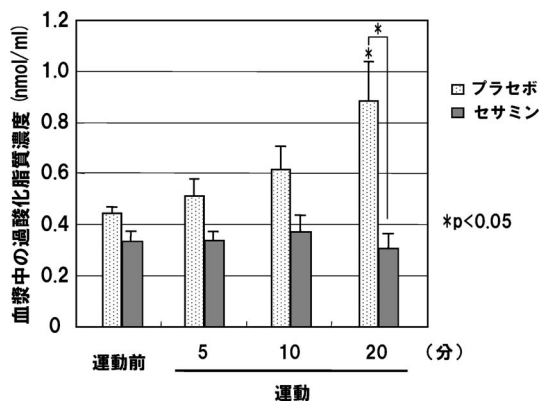


図2 激運動による脂質過酸化に及ぼすセサミンの影響

激運動による脂質過酸化に及ぼすセサミンの影響についてヒトを対照として検討した。健康な成人男子6名を被験者とし、クロスオーバースタディにより評価した。サンプルはセサミンカプセル(セサミン36mg)およびプラセボカプセルとし、被験者は運動10時間前より絶食し、運動2時間前にサンプルと炭水化物300kcalを摂取した。サンプル摂取2時間後に自転車エルゴメーターを用いてHR_{max}80%以上の強度の運動を负荷した。経時的に採血し、血漿中の過酸化脂質濃度を測定した。その結果、プラセボ群では運動開始10分および20分後に血漿中の過酸化脂質が明らかに上昇した。これに対し、セサミン投与群ではこの過酸化脂質の上昇を完全に抑制した(図2)。過激な運動は大量の酸素消費を必要とし、それに伴い活性酸素が発生して過酸化脂質が上昇すると考えられる。セサミンはこの発生した活性酸素を捕捉したものと推察された。同様の効果は強度の水泳を负荷したマウスにおいても確認されており、マウスの肝臓での総グルタチオンペルオキシダーゼ(total-GPX)お

よびグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)活性が上昇していたことから、セサミンの過酸化脂質生成抑制効果は、直接的な活性酸素の捕捉効果に加え、生成した過酸化脂質(LPO)の分解促進作用も関与しているものと考えられる。

5. 健康食品「セサミンE」の開発

ゴマ中のセサミンを、できるだけ効率的に摂取でき、ビタミンEをうまく組み合わせて、毎日の健康のために摂取し続けやすい形態にすることを目指して、商品化の検討を行った。ゴマのままでは、硬い殻におおわれているため消化吸収されにくい、また約半分を脂質で占めていることから、カロリーが高いという課題を解決するために、セサミンを高純度に抽出し、ビタミンEとともに小麦胚芽油に溶解させて飲みやすいゴマ型ソフトカプセルに包み込む技術を完成させ、商品化に成功した。1993年に第一号商品を発売してから14年の間に商品のラインアップを拡大し、リニューアルを重ねて進化させ、現在ではトコトリエノールをプラスした「セサミンEプラス」を主力商品として、これまでに100万人以上の方が健康の維持のためにご愛用いただいている。

セサミンのもつさまざまな生理作用の一部を紹介してきたが、これらの科学的アプローチは、伝承として知られていたゴマの効能を生化学的に裏づけることに挑戦したものと言える。

最後に、セサミンの機能解明は、諸先生方との共同研究、あるいはご指導・ご支援の下、当社健康科学研究所の研究員の協力により達成したものであり、健康食品の開発は、当社健康食品開発部、健康食品生産部、健康食品事業部などの関連部門との協働により達成されたものである。ここに深く御礼申し上げます。