



メタボリック症候群調節因子の栄養生化学的研究

京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻 教授 河田 照 雄

1. はじめに

現在世界には21億人にも上る肥満者と過体重者がおり、生活習慣病の発症やメタボリック症候群の問題が生じている。肥満は数多くの病気を引き起こす要因と考えられ、そのような状態を「肥満症」と呼んで医学的な治療対象となる。このような疾患に対して薬物療法や運動療法、食事療法が用いられている。さらに、穏やかに生体機能を調節する食品の機能性の利用は、個人の食生活が密接に関連する生活習慣病やメタボリック症候群の予防・改善策として有効性の高い戦略となりうる。演者は、肥満や生活習慣病に対してそのようなスタンスで長年研究を行ってきた。本講演では、脂肪組織を中心としたメタボリック症候群の調節因子の栄養生化学的研究を紹介したい。

2. 肥満・脂質代謝に及ぼす辛味成分摂取の影響に関する研究

肥満はメタボリック症候群の主要因であり、現在我が国においてもその対策が、社会的、医療経済的にも重要な課題となっている。演者は、欧米人の肥満が社会的問題になり始めた1980年代初頭から肥満と食品成分の関わりについて研究を開始した。まず、代表的な食品成分として香辛料の辛味成分、とりわけトウガラシ辛味成分、カプサイシンに着目した。高脂肪食誘導性肥満ラットを用いてカプサイシンの肥満、脂質代謝への影響を検討したところ、体脂肪の蓄積抑制作用および血中中性脂肪低下作用を見出した。さらに、その作用機序として、辛味成分が交感神経を活性化し、副腎からの穏やかなアドレナリン分泌を介するエネルギー代謝の亢進によるものであることを明らかにした(図1)。また、他の香辛料辛味成分でも同様な作用機序をもつことを明らかにした。現在、このようなカプサイシンの抗肥満効果の原理は、機能性食品開発にも応用展開されている。

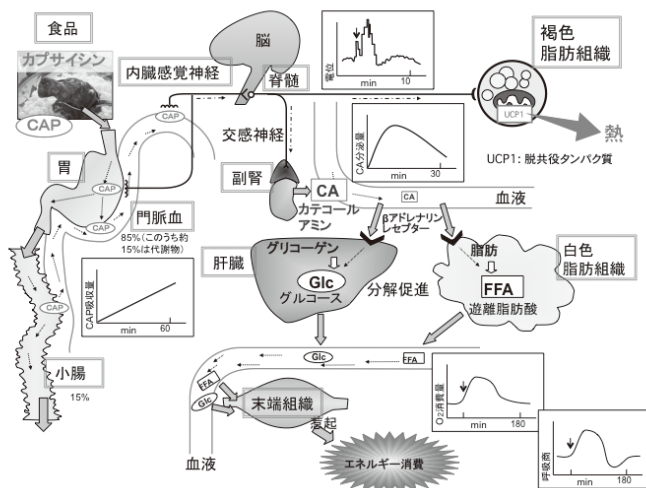


図1 トウガラシ辛味成分のエネルギー代謝促進作用機序

3. 脂肪組織の機能制御に関する研究

肥満は白色脂肪細胞の過剰な発達と肥大化によるインスリン抵抗性や炎症の惹起、さらには悪性アディポサイトカインの異常分泌が問題となる。まず、白色脂肪細胞の分化および機能調節のマスターレギュレーターである核内受容体、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ (PPARγ) に焦点を当て、それに関わる内因性および外因性因子を探索した。その結果、内因性因子としてメバロン酸経路のファルネシルピロリン酸を見出し、脂肪細胞内で生成され、分化を制御するとともに細胞機能を改善することを示した(図2)。また、外因性因子を探索するための評価系を構築し、柑橘由来成分であるオーラプテンやβ-クリプトキサンチン、ハーブ由来のイソプレノイドなど多くの食品由来成分を同定するとともに、動物実験により血中中性脂肪値の低下作用、脂肪肝の改善、さらには血糖値の低下作用などを発揮することを示した。

4. メタボリック症候群を惹起する脂肪組織の炎症反応とその食品による抑制に関する研究

近年、脂質代謝異常や耐糖能異常、インスリン抵抗性などのメタボリック症候群の発症基盤は、肥満状態で生じる白色脂肪

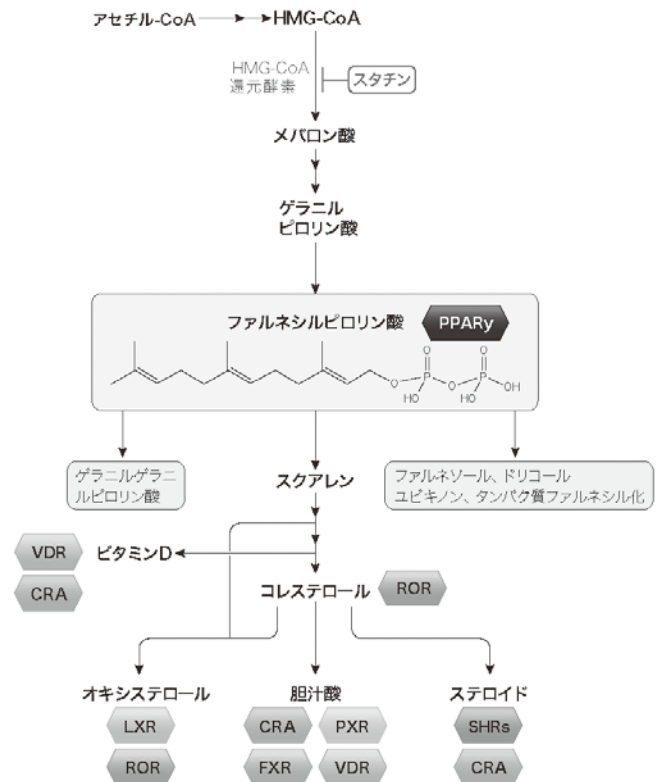


図2 イソプレノイド生合成経路代謝物と核内受容体との関係

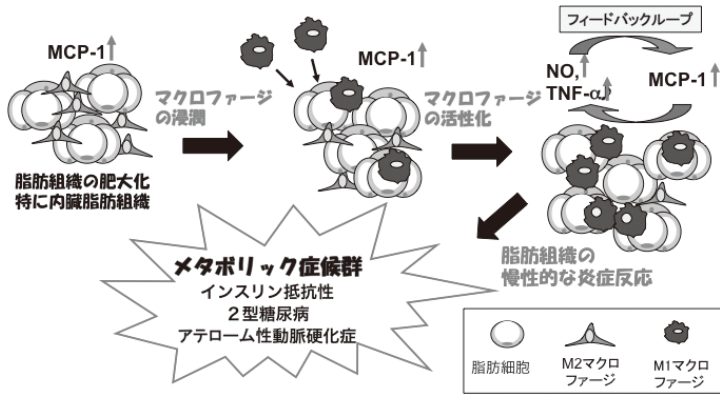


図3 脂肪組織におけるマクロファージと炎症反応の概念図

組織に存在するマクロファージ(MΦ)による炎症反応であることが明らかとなってきた。すなわち、肥満状態では、常在型の抗炎症性M2 MΦが減少する一方、浸潤してきた炎症性M1 MΦが肥大化脂肪細胞と相互に刺激し合い、慢性的な炎症が引き起こされる。その際に分泌された炎症性物質は脂肪組織だけでなく血管や様々な臓器で炎症を引き起こし、メタボリック症候群を発症させる(図3)。従って、このような脂肪組織におけるMΦの表現型を制御できれば、生活習慣病や肥満・メタボリック症候群の新たな改善策を見いだせると考えた。そこで、種々の食品成分について検討したところ、とりわけ魚介類に多く含まれるタウリンが、M1 MΦの浸潤抑制とM2 MΦの発現増加をもたらすとともに、肥満やメタボリック症候群を改善することを見出した。また、食事脂質(α -リノレン酸)の腸内細菌(乳酸菌)代謝産物が、単球から抗炎症性M2 MΦへの分化を促進することを見出し、肥満状態の白色脂肪組織の抗炎症への応用の可能性を示した。

5. 脂質代謝・エネルギー代謝改善の基礎研究と食品への応用に関する研究

メタボリック症候群の発症基盤の主要因は、脂質代謝、エネルギー代謝の異常であり、初期病変として「脂肪肝」が発症する。そこで肝臓の脂質代謝に着目し、そこでの脂肪酸酸化系や脂肪酸合成系に関与する食品成分を探索した。その結果、 β 酸化系遺伝子発現を制御するPPAR α のアゴニストとなるトマト由来の新規成分や脂肪酸合成系遺伝子を制御する肝臓 X 受容体(LXR) α のアンタゴニストとなる香辛料成分などを見出した。これらの知見は今後、食品開発への応用展開が期待される。

また、最近ヒト成人でエネルギー消費器官として重要な役割を果たすことが立証された、褐色脂肪(BAT)(熱産生分子、脱共役タンパク質1(UCP1))についても演者は長年研究を行ってきた(図4)。魚油やポリフェノールなどの食品成分が、感覚受容器-交感神経活動を介してBATの増殖や機能を亢進させること、また、それらは肥満に伴う糖・脂質代謝の改善をもたらすことを動物実験で明らかにし、食品への応用の可能性を示した。さらに、BAT、とりわけ第3の脂肪細胞であるベージュ細胞(褐色様脂肪細胞)はヒトでは中年期以降に減少(退縮)する人が多い。その結果、エネルギー代謝・消費が低下し、数年単位の長期間での肥満、すなわち「中年太り」を来すこと

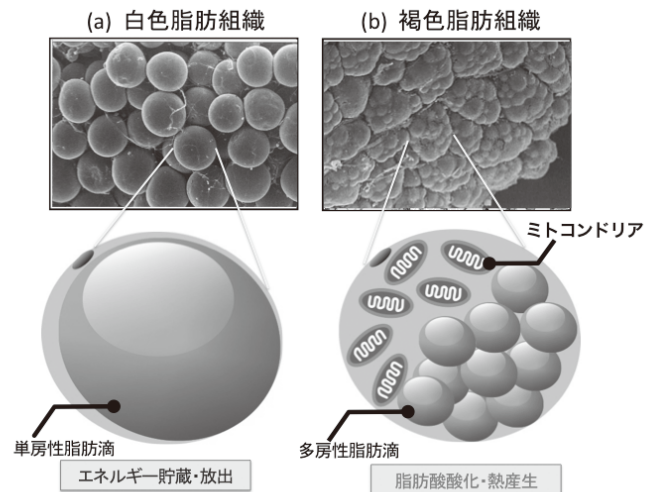


図4 白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の形態と役割の相違

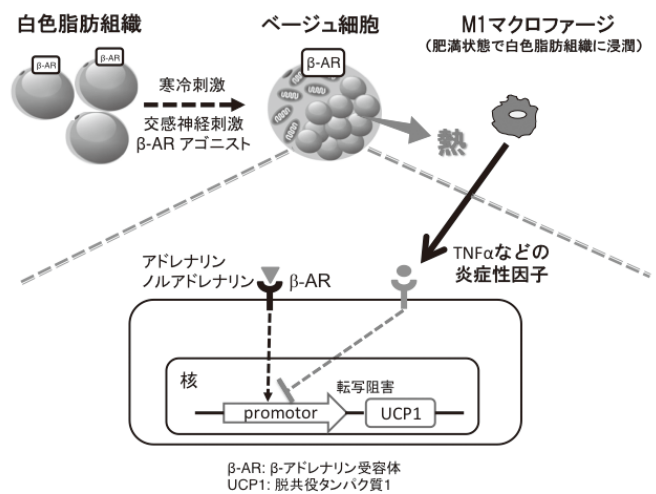


図5 肥満状態の炎症反応によるベージュ細胞UCP1遺伝子転写抑制機構

が知られている。演者は、そのBATの退縮現象に着目し、その要因を検討したところ、肥満状態の脂肪組織の炎症反応が関与すること、その分子機序は共存する炎症性M1 MΦに由来するTNF- α やIL-1などの炎症性サイトカインが、extracellular signal-related kinase (ERK)の活性化を介して、cAMP-CREBによるUCP1遺伝子転写活性化経路を抑制し、その結果、UCP1の発現誘導を抑制することを明らかにした(図5)。さらに、そのようなM1 MΦによる炎症反応を人為的に抑制することで、BATの退縮を予防・改善できることを明らかにした。これらの知見は、今後の肥満・メタボリック症候群の予防・改善策の具体的指針となりうる。

謝辞 今回の受賞対象の研究は、長年にわたりご指導いただいた農芸化学をはじめとする多岐にわたる分野の先生方、共同研究をしていた卒業生、アカデミアや企業の方々、ならびに、京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻および応用生命科学専攻の先生方、京都大学宇治地区農学研究科の先生方、在学生の方々のご支援によるものであり、ここに深謝いたします。また、受賞に際しご推薦いただいた関西支部の支部長はじめ役員の方々に感謝いたします。