

植物性機能性成分による病態発症改善機能に関する研究



山形大学農学部 井上 奈穂

はじめに

近年、我が国ではライフスタイルの欧米化が広く浸透し、高カロリー・高脂肪食の日常的な摂取による過栄養状態、オートマチック化された日常生活や車社会による運動不足などによって生活習慣病が急増しており、国民医療費抑制の観点からもその対策が急務とされている。現在、これら生活習慣病の予防・改善に食品由来の機能性成分を取り入れることが有用と考えられ、関連した研究が盛んに行われている。講演者は生活習慣病の病態発症連鎖機構の解明および食品成分・薬剤による病態改善において、糖・脂質代謝の調節機構に関する検討を中心に食品機能学および細胞生物学的手法を用いた研究を行ってきた。そのなかで、食経験が豊富で安全性が高いと考えられる「植物性食品」に着目し、それらに含まれる「植物性機能性成分」による肥満誘発性病態の予防・改善作用を明らかにした。本講演では、それらの研究結果について紹介する。

1. 肥満モデル動物の内臓脂肪蓄積および糖・脂質代謝異常発症に対する植物由来機能性成分の予防・改善作用

肥満は脂質異常症や糖尿病、高血圧といった他の生活習慣病を誘発し、メタボリックシンドロームへと進行する。メタボリックシンドロームは脳血管疾患や心血管疾患といった動脈硬化症の易発症状態につながることから、その基盤となる肥満の予防・改善が重要であると考えられる。そこで、まず肥満誘発性病態の発症機構解明と食品由来機能性成分の病態改善作用に関する研究を行った。なかでも、過食によって肥満を生じるモデル動物が肥満度の上昇にともなって脂質異常症、糖尿病、高血圧を発症することに着目し、食環境と遺伝素因の相互関係を評価するモデル系として有用であることを明らかにした。また、肥満モデル動物は非アルコール性脂肪性肝臓障害を発症することも知られているが、この病態に対して植物由来機能性成分摂取による改善作用を示し、その一因として、抗炎症作用を持つアディポサイトカインレベルの上昇が肝臓や骨格筋における炎症状態を抑制することで、脂質代謝およびインスリン感受性を亢進することも明らかにした。

1-1. ブルーベリー葉の脂質低下作用

ブルーベリー果実はアントシアニンなどのポリフェノール類を豊富に含み、そのまま食すだけでなく、ジャムや飲料の原料としても広く用いられ、全国各地で栽培されている非常に人気の高い果物である。しかしながら、ブルーベリー果実収穫後の葉の利用はほとんどされておらず、多くが廃棄物として処理されていた。ブルーベリー葉にその果実同様、ポリフェノール類を含む可能性に着目し、有効利用法の探索を目指し、研究を行った。その結果、葉乾燥物摂取が肝臓の脂肪酸合成を抑制し、 β 酸化を亢進することで、血中および肝臓の脂質低下作用を発揮することを示した¹⁾。さらに、脂質低下作用の活性本体はブルーベリー葉熱水抽出物に含まれるフラボノールグリコシ

ドおよびプロアントシアニジンによるものであることも明らかにした²⁾。さらに、ブルーベリー葉抽出物がアンジオテンシン変換酵素の阻害活性を有することを示し、本態性高血圧モデル SHR の血圧上昇を抑制することも示した³⁾。

1-2. ムキタケの病態発症抑制作用

近年、エリタデニンや β グルカンなどキノコ由来の機能性成分が注目を集めている。ムキタケは主に東北地方で食されるキノコで、その名が示す通り、傘の表面が薄皮で覆われ、その薄皮に若干の苦味を持つ。講演者はこのムキタケに着目し、ムキタケ粉末摂取が肥満・糖尿病モデル *db/db* マウスおよび *ob/ob* マウスの肥満誘発性病態発症に対して、脂質代謝改善作用、インスリン感受性亢進作用、非アルコール性脂肪肝改善作用を発揮することを示した。さらに、この非アルコール性脂肪肝改善作用の作用機序として、アディポネクチン産生亢進および炎症マーカー MCP-1 産生抑制が関与していることも報告した⁴⁻⁶⁾。

2. 大豆 β コングリシニンの血中脂質低下作用

大豆はその栄養価の高さだけでなく、健康に対する有益な機能性が注目される食品素材である。大豆タンパク質はこれまでに血清コレステロール低下作用や抗がん作用などが報告されており、また、大豆タンパク質の主要成分である β -コングリシニンにも、内臓脂肪蓄積低減作用や血中コレステロールおよびトリアシルグリセロール低下作用などが報告されている。講演者はこの β -コングリシニンをを用いた研究で、 β -コングリシニン摂取の血中脂質低下作用を示し、肝臓の脂質合成系の抑制ならびに β 酸化系の亢進、血中アディポネクチン濃度の上昇および肝臓からの VLDL 分泌抑制がその作用機序であることを示した。また、生体ガス質量分析装置を用いた呼気ガス分析によるエネルギー代謝測定によって、炭水化物消費の亢進を明らかにし、 β -コングリシニン摂取が糖代謝改善に寄与することも示唆した⁷⁾。

3. *in vitro* 実験系での食品成分機能の評価系およびスクリーニング系の構築

さらに、先述のような実験動物を用いた *in vivo* 実験系での評価以外にも、培養細胞を用いた *in vitro* 実験系での食品成分機能の評価系およびスクリーニング系の構築にも成功した。具体的には、ヒト由来肝細胞モデル HepG2 細胞を用いた実験で、動脈硬化促進性バイオマーカーである Apo B100 および抗動脈硬化性バイオマーカーである Apo A-1 の分泌を指標として、海苔に含まれるポルフィランや柑橘系に含まれるオーラプテンなどの植物性食品成分が脂質代謝改善機能を有することを見出した^{8,9)}。

4. 脂質低下作用を有する大豆由来ジペプチドの探索

また、肥満モデル動物 OLETF ラットを用いた *in vivo* 実験系とヒト由来肝細胞モデル HepG2 細胞を用いた *in vitro* 実験系を組み合わせた評価系を構築した。この評価系により分離大

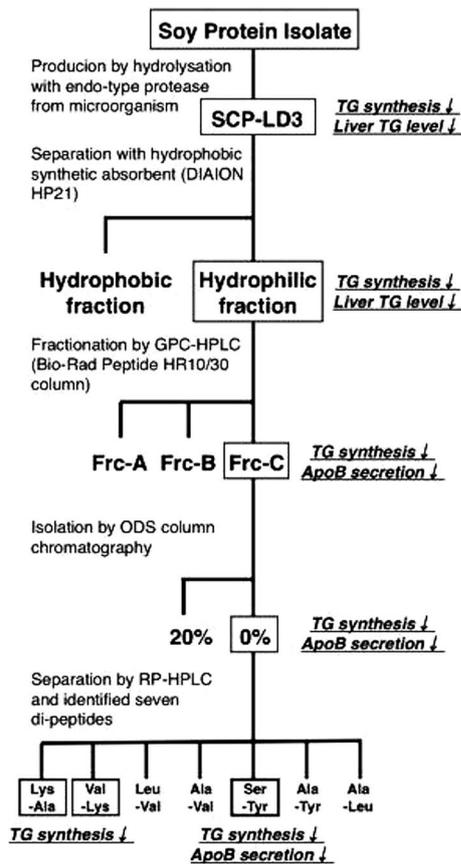


図1. 脂質低下作用を有する大豆由来ジペプチドの探索

豆タンパク質から、5段階の分画を経て、脂質低下作用を有する新規ジペプチド3種をスクリーニングすることにも成功した¹⁰⁾。(図1)

おわりに

以上、病態モデル動物や正常モデル動物による *in vivo* 実験系、ヒト由来肝細胞モデルによる *in vitro* 実験系を用いた食品由来機能性成分の評価ならびに作用機構に関する結果より、植物性機能性成分の病態発症改善機能が示された。さらに、本研究結果より、これまで廃棄物として処理されたもの、一部の地域でのみ流通するもの、など注目されなかった食品のなかにも機能性成分を豊富に含む食素材が存在する可能性を示した。これらの研究結果が、今後の食品機能学のさらなる研究発展に対して寄与できると考えている。

(引用文献)

- 1) Nagao, K., Higa, K., Shirouchi, B., Nomura, S., Inoue, N., Inafuku, M. and Yanagita, T. Effect of *Vaccinium ashei* reade leaves on lipid metabolism in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 72(6), 1619-1622, 2008
- 2) Inoue, N., Nagao, K., Nomura, S., Shirouchi, B., Inafuku, M., Hirabaru, H., Nakahara, N., Nishizono, S., Tanaka, T. and Yanagita, T. Effect of *Vaccinium ashei* reade leaf extracts on lipid

metabolism in obese OLETF rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 75(12), 2304-2308, 2011

- 3) Sakaida, H., Nagao, K., Higa, K., Shirouchi, B., Inoue, N., Hidaoka, F., Kai, T. and Yanagita, T. Effect of *Vaccinium ashei* reade leaves on angiotensin converting enzyme activity in vitro and on systolic blood pressure of spontaneously hypertensive rats in vivo. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 71(9), 2335-2337, 2007
- 4) Nagao, K., Inoue, N., Inafuku, M., Shirouchi, B., Morooka, T., Nomura, S., Nagamori, N. and Yanagita, T. Mukitake mushroom (*Panellus serotinus*) alleviates nonalcoholic fatty liver disease through the suppression of monocyte chemoattractant protein 1 production in db/db mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 21(5), 418-423, 2010
- 5) Inafuku, M., Nagao, K., Nomura, S., Shirouchi, B., Inoue, N., Nagamori, N., Nakayama, H., Toda, T. and Yanagita, T. Protective effects of fractional extracts from *Panellus serotinus* on non-alcoholic fatty liver disease in obese, diabetic db/db mice. *British Journal of Nutrition*, 107(5), 639-646, 2012
- 6) Inoue, N., Inafuku, M., Shirouchi, B., Nagao, K. and Yanagita, T. Effect of Mukitake mushroom (*Panellus serotinus*) on the pathogenesis of lipid abnormalities in obese, diabetic ob/ob mice. *Lipids in Health and Disease*, 12, 18, doi: 10.1186/1476-511X-12-18, 2013
- 7) Inoue, N., Fujiwara, Y., Kato, M., Funayama, A., Ogawa, N., Tachibana, N., Kohno, M. and Ikeda, I. Soybean β -conglycinin improves carbohydrate and lipid metabolism in Wistar rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 79(9), 1528-1534, 2015
- 8) Inoue, N., Yamano, N., Sakata, K., Nagao, K., Hama, Y. and Yanagita, T. The sulfated polysaccharide porphyran reduces apolipoprotein B100 secretion and lipid synthesis in HepG2 cells. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 73(2), 447-449, 2009
- 9) Nagao, K., Yamano, N., Shirouchi, B., Inoue, N., Murakami, S., Sasaki, T. and Yanagita, T. Effects of citrus auraptene (7-geranyloxycoumarin) on hepatic lipid metabolism in vitro and in vivo. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(16), 9028-9032, 2010
- 10) Inoue, N., Yamano, N., Sakata, K., Arai, K., Kobayashi, T., Nagao, K., Shimada, Y., Nagao, K. and Yanagita, T. Linoleic acid-menthyl ester reduces the secretion of apolipoprotein B100 in HepG2 cells. *Journal of Oleo Science*, 58(4), 171-175, 2009

謝辞 本研究ならびに今回の受賞にあたり、恩師である柳田晃良教授(西九州大学、佐賀大学名誉教授)、永尾晃治教授(佐賀大学)に深甚の謝意を表し、御指導、御鞭撻を頂いた宮澤陽夫教授、池田郁男教授、阿部敬悦教授、仲川清隆教授(東北大学)に厚く御礼申し上げます。また、本研究の遂行にあたり、城内文吾助教(九州大学)をはじめ佐賀大学農学部食品栄養化学分野の皆様および東北大学大学院農学研究科食品化学分野の皆様にお手伝いいただきました。各位に深く感謝いたします。