



京都大学大学院農学研究科 後 藤 剛

エネルギー代謝を制御する食品成分とその作用機構に関する研究

はじめに

肥満は脂肪組織の過剰蓄積と定義され、肥満状態では脂肪組織の肥大化が起こるとともに、肝臓や骨格筋といった非脂肪組織における脂肪蓄積量も増大化する。このような過剰な脂肪蓄積が引き金となり、糖質や脂質といった、エネルギー基質の代謝調節に重要な、脂肪組織や肝臓、骨格筋などの組織においてインスリンに対する感受性が低下する状態である「インスリン抵抗性」が惹起される。インスリン抵抗性は糖尿病や脂質異常症といった種々の生活習慣病の発症基盤となるとともに、動脈硬化症の危険因子となるため、肥満の蔓延に対する新たな予防・治療法の創出は急務の課題である。

本研究では、肥満や肥満に伴う代謝異常症の予防・改善に有用な食品由来成分および腸内細菌代謝産物について探索・機能解析を行うとともに、脂肪酸をはじめ種々の食品由来成分の受容体として機能し、生体のエネルギー代謝調節に重要な核内受容体、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPARs) の生体内活性調節因子や機能について検討を行い、以下のような研究成果を得た。

1. エネルギー代謝制御に関わる食品成分および内因性因子の探索と機能解析

リガンドによって活性化される核内受容体型転写因子 PPARs は、 α 、 γ 、 δ の3種のサブタイプにより構成され、生体のエネルギー代謝を制御している。特に、PPAR α 、 γ は肥満に伴う代謝異常症と深く関連することが知られており、PPAR α はフィブラート系高脂血症改善薬、PPAR γ はチアゾリジン系インスリン抵抗性改善薬の標的分子として機能している。PPAR α は肝臓や骨格筋において高発現し、活性化によって脂肪酸酸化を惹起する。PPAR γ は主に脂肪組織において発現し、活性化により脂肪細胞分化を促進させ、インスリン感受性が良好な小型の脂肪細胞の数を増やすことが示されている。

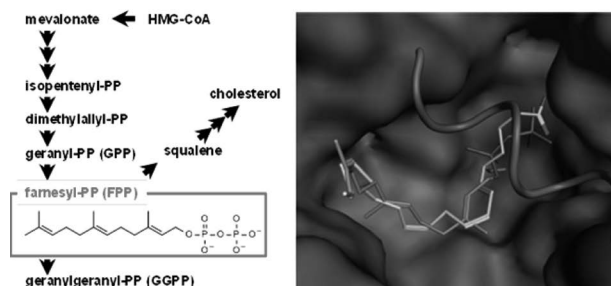
上記のような PPARs の性質に着目し、本研究項目ではまず、食事を介した代謝異常症の予防・改善を目指し、食品および天然物由来の新規 PPARs リガンドの探索を行った。高感度の PPARs リガンド探索系の確立を試み、転写共役因子として核内受容体の転写活性を増強するコアクティベーター、CREB binding protein (CBP) を共発現させることで、リガンドアッセイ系の感度が上昇することを明らかにした。リガンド候補物質として、食品を含む天然物中に幅広く存在するイソプレノイド関連物質を中心に、上記のリガンドアッセイ系にて PPARs リガンドの探索を行ったところ、いくつかの PPARs 活性化化合物が得られた。これらの化合物について、培養細胞レベルで機能解析を行い、PPARs リガンドとして機能しうることを明らかにした。さらに、肥満モデル動物を用いてその有用性の評価を行ったところ、肥満によって惹起される、インスリン抵抗性、耐糖能障害、高血糖、脂肪肝をはじめとする種々の代謝異

常が、得られた PPARs リガンド候補物質の摂取によって改善することが明らかになった。これらの実験動物の肝臓においては、PPAR α の標的遺伝子の発現増加が認められていたこと、また PPAR α 欠損マウスでは、いくつかの代謝異常の改善効果が認められなかったことから、その作用の少なくとも一部には肝臓での PPAR α の活性化作用が寄与しているものと考えられた。これらの結果から、リガンド候補物質が生体においても PPARs リガンドとして機能し、肥満に伴う代謝異常症改善作用を有することを示した。これらの結果は、食品中に機能的な PPARs 活性化因子が存在し、その積極的な摂取が代謝異常症の予防・改善をもたらす可能性を示したものであり、食品科学的に重要な知見である。

次に、機能的な内因性リガンドが不明な PPAR γ の内因性リガンドについて検討し、コレステロール生合成経路の中間代謝物であるファルネシルピロリン酸 (FPP) が脂肪細胞における PPAR γ の内因性リガンドとして機能しうることを見出した (図1)。FPP 添加は脂肪細胞分化を促進し、その効果は PPAR γ アンタゴニスト存在下で減弱した。また、コレステロール生合成経路上の代謝酵素阻害剤を用いて脂肪細胞内の FPP 量を変動させたところ、FPP 量の増減に応じて脂肪細胞分化マーカーが増減した。以上より、FPP が脂肪細胞において内因性の PPAR γ リガンドとして機能しうることが示唆された。PPAR γ 機能は肥満に伴う生活習慣病の発症と深く関連するため、FPP のような内因性リガンド候補物質を同定したことは、今後の肥満症研究において非常に重要な知見となりうるものである。

2. 食餌脂肪酸の腸内細菌代謝産物による宿主代謝調節機構

近年、腸内細菌叢と肥満や肥満に伴う代謝異常症との関連が注目されているが、腸内細菌叢による宿主の代謝調節機構については未解明な部分が多い。本研究項目では、京都大学大学院・農学研究科の小川順教授らのグループによって最近明らかにされた、食餌脂肪酸を基質として腸内細菌によって特異的に産生される修飾脂肪酸の宿主代謝調節機能について検討を行った。具体的には、これらの修飾脂肪酸中に核内受容体 PPARs

図1. PPAR γ 内因性リガンド候補分子, FPP

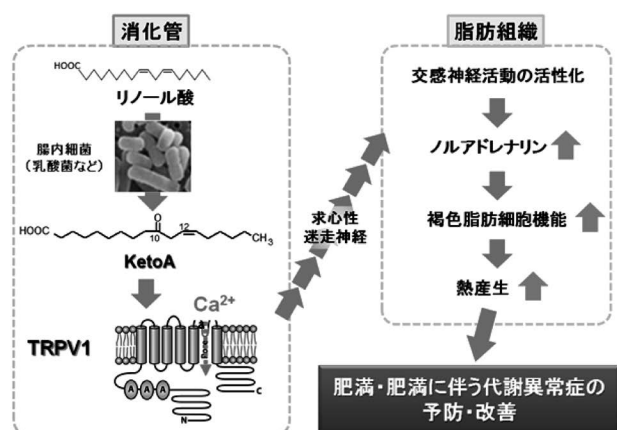


図2. 食餌脂肪酸の腸内細菌代謝産物 KetoA は肥満・肥満に伴う代謝異常症を改善する。

の活性調節を介した細胞機能調節作用やマクロファージにおける分化調節・抗炎症作用を有するものが存在することを主に細胞レベルで明らかにした。実験動物レベルでも、オキソ型の修飾脂肪酸 10-oxo-12 (Z)-octadecenoic acid (KetoA) は、消化管において陽イオンチャネル、transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) を活性化し、求心性迷走神経を介して脂肪組織の交感神経活動を活性化させることにより、脂肪組織でのエネルギー消費を高めることで、抗肥満作用を発揮しうることを見出した(図2)。これらの知見は、腸内細菌による宿主の代謝調節機構解明の一助となるものであり、栄養学的・生理学的に重要な知見である。さらに、本研究成果は食餌脂肪酸腸内細菌代謝産物の機能に着目した、プレ、プロ、ポスト・バイオティクス的な肥満に伴う代謝異常症の新たな予防・治療法開発の基盤的研究となりうるものであり、将来発展性が期待される重要な知見である。

3. 核内受容体型転写因子 PPAR α 活性化時の代謝改善作用機構の解明

PPAR α は肝臓や骨格筋などに多く発現し、脂肪酸酸化を制御している。肥満動物に対する PPAR α アゴニスト、fenofibrate (Feno) の投与は高中性脂肪血症の改善作用に加え、抗肥満・抗糖尿病作用を発揮する。その代謝改善作用について詳細に検討を行ったところ、脂肪萎縮症モデルマウスに対する Feno 投与は高中性脂肪血症の改善作用は示したが、抗糖尿病作用は大きく減弱することを見出し、Feno による代謝改善作用において、脂肪組織が重要な役割を果たすことが示唆された。そこで、PPAR α 活性化時に増加し、脂肪組織に作用する代謝改善ホルモン、線維芽細胞増殖因子 21 (FGF21) の役割について検討した。Feno 投与は肝臓において FGF21 の発現を誘導し、血中 FGF21 量を増加させた。高脂肪食負荷時に野生型マウスで認められた Feno 投与による抗肥満・抗糖尿病作用は、FGF21 欠損マウスでは大きく減弱しており、Feno 投与による抗肥満・抗糖尿病作用には肝臓での FGF21 産生促進が重要であることを示した(図3)。また、白色脂肪細胞において PPAR α が比較的多く発現していたことから、白色脂肪細胞における PPAR α 活性化の機能について検討した。脂肪細胞において

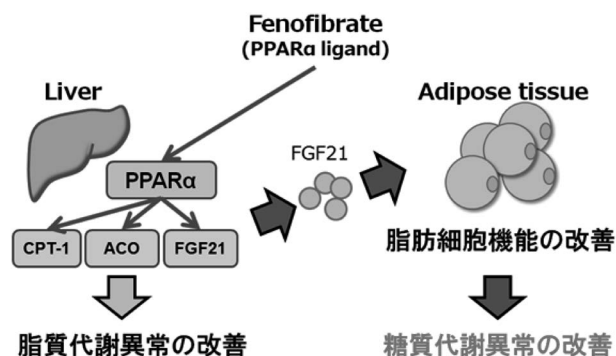


図3. FGF21 は PPAR α アゴニストによる糖質代謝異常症の改善作用に重要である。

PPAR α の活性化は脂肪細胞分化と脂肪酸酸化を同時に誘導し、良好なインスリン感受性を呈する小型の脂肪細胞数を増加させることが示唆された。さらに、活性化型ヒト PPAR α を脂肪組織特異的に強制発現させた遺伝子改変 (Tg) マウスを作成したところ、Tg マウスでは高脂肪食負荷時にも脂肪細胞の肥大化が抑制されており、良好なインスリン感受性を呈することが明らかとなった。以上の結果は、フィブレート系高脂血症改善薬の直接的・間接的な標的組織のとして脂肪組織がその薬効に関与していることを示唆するものであり、脂肪酸をはじめとする種々の食品成分受容体としても機能する PPAR α による代謝異常改善作用機構の一端を示したことは、食品機能学的・薬理学的に極めて重要であると考えられる。

おわりに

本研究では、エネルギー代謝を制御する食品成分とその作用機構について検討を行ってきた。これらの研究成果は、食品成分による肥満・肥満に伴う生活習慣病の予防・改善の可能性を示したものであり、今後これらの知見を礎とした肥満症に対する新たな予防・治療法の確立が期待される。

謝 辞 本研究は、主に京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻食品分子機能学分野および栄養化学分野、京都大学学際融合教育研究推進センター生理化学研究ユニット、ならびに岐阜大学・応用生物科学部・食品分子機能学分野において行われたものです。特に、京都大学河田照雄教授には卒業研究当初から現在に至るまで研究指導を頂き、心より御礼申し上げます。また、京都大学伏木亨名誉教授(現 龍谷大学教授)には、研究を始めるきっかけと多くのご指導を頂きました。厚く御礼申し上げます。岐阜大学長岡利教授には岐阜大学での研究において非常に丁寧にご指導を頂き、大変感謝しております。また、上記の研究分野において本研究をご指導・ご支援頂きました先生方、スタッフの皆様ならびに卒業生、在学生の皆さまに感謝いたします。さらに、本研究は、さまざまな研究機関に所属される非常に多くの共同研究者の方々のご指導・ご助力のもとに成り立っております。心より御礼申し上げたいと存じます。最後に、本賞にご推薦頂きました日本農芸化学会関西支部長・河田照雄先生ならびにご支援を賜りました関西支部の諸先生方に深く御礼申し上げます。