健康的日本食における味噌の役割

誌名	日本醸造協会誌 = Journal of the Brewing Society of Japan
ISSN	09147314
著者名	都築,毅
発行元	日本醸造協会
巻/号	112巻9号
掲載ページ	p. 598-607
発行年月	2017年9月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council Secretariat

健康的日本食における味噌の役割

日本食の健康機能は世界的にも注目を集め，多くの研究が実施されている。また，日本食に含まれる成分の生理機能については，試験管レベルから動物実験レベルにおよぶ幅広い研究が進展している。日本食では味噌が食材として主要な位置を占めるが，本解説の著者は，日本食の栄養バランスを考えて，昭和から平成にかけて変遷する日本食献立の中での味噌の使用量と肥満や脂肪蓄積との関連性の一端をはじめて明らかにした。食品中の個別成分だけではなく，味噌を含む食事の成分バランスが肥満抑制に良い効果を示すという研究成果について動物実験の結果を交えながら解説していただいた。そして，1975年頃の日本の平均的食事における味噌摂取量がもっとも肥満抑制に効果を持つことが示唆された。

都築　毅

1. はじめに

日本は世界有数の長寿国として知られている。我々はその要因として，日本独自の食生活である日本食に着目してきた。以前我々は，日本食の内容が戦後から現代にかけて，時代とともに変化してきていることに着目し，各時代の日本食がマウスの健康状態に与える影響について研究した[1,2]。すなわち，食事摂取調査に基づいて再現した2005年，1990年，1975年，1960年の1週間21食の食事を，それぞれ混合，凍結乾燥，粉末化したものをマウスに与えた。その結果，現代の日本食に比べて1975年頃の日本食が高い肥満抑制効果を持つことを明らかにした。また，日本食のタンパク質・脂質・炭水化物を精製飼料のみを用いて再現した飼料を用いることで，1975年日本食の肥満抑制効果が，食事のタンパク質・脂質・炭水化物のエネルギーバランスに依存しないことも明らかとした。よって，1975年日本食に含まれるタンパク質・脂質・炭水化物の質的な違いにより，肥満抑制効果が示されたと考えられた。

1975年頃の日本食の特徴の一つに，味噌の摂取量が高いことがあげられた。日本人の味噌摂取量は戦後から現代にかけて減少を続けており，2010年では1975年の約半分になっている[3,4]。味噌は大豆，米麹または麦麹，食塩を混ぜ，発酵・熟成させたものであり，主成分である大豆が機能性を持つことに加え，発酵させることでアミノ酸，イソフラボン等の栄養素が豊富になり，多様な成分を含む。味噌はこれまでに発がんや高血圧，高コレステロール血症などの生活習慣病予防に有効であることが報告されている。さらに抗酸化作用を持つことから，酸化ストレスによる老化を防ぐ役割も期待されている。しかし，味噌による肥満の予防効果を検討した研究はほとんどない。肥満は脂質異常症，2型糖尿病などの代謝性疾患を誘導し，動脈硬化などの致死性疾患につながるため，予防が重要である。また，これまでの研究は味噌に含まれる単一の食品成分に着目したものがほとんどであり，食事中に含まれる味噌そのものに着目して機能性を検討した例は少ない。また，味噌成分が過剰である場合の有効性を検討したのもが多く，実際の食事で摂取できる濃度においての有効性を検討したものはほとんどない。そこで本研究では，日本の伝統的食材である味噌に着目し，味噌の摂取が，肥満の進行に与える影響を検討した。実験1として，食事摂取調査より算出した，1975年（日本食の肥満抑制効果が高い年代），2010年（現代）における食事中の味噌の割合をもとに，普段

Role of Miso in the Healty Jananese Diet
Tsuyoshi TSUDUKI (*Laboratory of Food and Biomolecular Science, Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University*)

の食生活で摂取可能な量の味噌添加食を試験食とし，マウスの肥満進行に与える影響を検討した。

また，食事に加えて運動は，肥満の進行を予防する有効な方法である。運動により活動筋肉でのエネルギー需要が増加し，糖や脂質を基質としてミトコンドリアでエネルギーが産生される。筋肉は組織中の基質に加えて，血中からグルコースや脂肪酸を取り込み燃焼する。さらに，脂肪組織では脂質分解が促進して脂肪酸が，肝臓では糖新生によりグルコースがそれぞれ産生され，血中を移動して筋肉へと運ばれる[5]。このように運動を行うことでエネルギー消費が促進する。食品成分にはカテキンやクロロゲン酸などのように，このような経路に作用して，運動の効果を増強する物質が知られている[6]。このような効果をもつ食品は，健康維持に非常に有益であると考えられる。そこで実験2として，運動と味噌の摂取を併用することで，肥満抑制効果が増強されるか否かを検討することとした。

2. 味噌が肥満進行に与える影響（実験1）

2.1 実験1の流れ

本試験では，米味噌（マルコメ株式会社）を凍結乾燥処理したものを，試験食の味噌として使用した。国民健康・栄養調査によると，日本人1日当たりの味噌摂取量は1975年で20.8g，2010年で10.8gである[3,4]。味噌の水分含量は38.52%であったため，凍結乾燥物はそれぞれ12.8g，6.6gに相当する。これより，国民健康・栄養調査による1日の食事全体（ただし水分は除く）に占める凍結乾燥味噌の割合（w/w）は，1975年で2.6%，2010年で1.6%と算出された。この凍結乾燥味噌2.6%含有食を1975 miso食，1.6%含有食を2010 miso食とし，AIN-93G組成を改変したラード20%（w/w）添加高脂肪食に，それぞれの割合の凍結乾燥味噌を添加することで試験食を作製した（第1表）。なお，試験食の一般栄養組成，塩分量を統一するため，2010 miso食にmimic味噌（凍結乾燥味噌の一般栄養組成，塩分を精製飼料のみを用いて再現したもの，第2表）を1.0%添加し，凍結乾燥味噌との合計を2.6%とした。mimic味噌を作製するにあたり，タンパク質としてカゼイン，脂質として大豆油，炭水化物としてコーンスターチ，食塩相当量としてNaCl，その他に相当する成分（灰分，麹粕など）としてセルロールを用いた。試験食100gあたりのエネルギーはいずれも491kalであった。

実験動物には4週齢の雄性ICRマウスを用いた。粉末飼料（CE-2）で1週間の馴化後，5週齢において各群10匹の2群に分け，2005 miso食，1975 miso食を与えた（それぞれ2005 miso群，1975 miso群とし

第2表 凍結乾燥味噌mimic味噌の栄養組成（/100g）

凍結乾燥味噌		mimic味噌	
タンパク質	16.59 g	カゼイン	16.59 g
脂質	8.62 g	大豆油	8.62 g
炭水化物	47.66 g	コーンスターチ	47.66 g
食塩相当量	19.03 g	NaCl	19.03 g
セルロース	8.10 g	セルロース	8.10 g
エネルギー	334.6 kcal	エネルギー	334.6 kcal

第1表 飼料組成（実験1）

	2010 miso	1975 miso
カゼイン（g/100g）	19.48	19.48
大豆油（g/100g）	6.82	6.82
ラード（g/100g）	19.48	19.48
コーンスターチ（g/100g）	19.24	19.24
α-コーンスターチ（g/100g）	12.86	12.86
スクロース（g/100g）	9.74	9.74
セルロース（g/100g）	4.87	4.87
ミネラル混合（AIN-93G-MX）（g/100g）	3.41	3.41
ビタミン混合（AIN-93-VX）（g/100g）	0.97	0.97
Lシステイン（g/100g）	0.29	0.29
重酒石酸コリン（g/100g）	0.24	0.24
tert-ブチルヒドロキノン（g/100g）	0.0014	0.0014
凍結乾燥味噌（g/100g）	1.60	2.60
mimic味噌（g/100g）	1.00	0.00
エネルギー（kcal/100g）	491	491

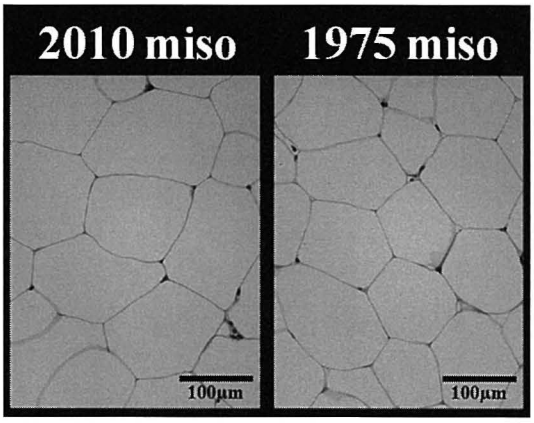
た)。試験食と水は自由摂食とした。試験期間は8週間とし，13週齢において，絶食後に屠殺し，血液や各種臓器を採取した。

2.2 実験1の成長パラメーター

終体重に2群間で有意な差は認められなかった（第3表)。摂食量，摂取エネルギーにも有意差は認められなかった。2005 miso群に対して1975 miso群で，体重あたりの心臓，腎臓重量が有意に高い値となったが，素重量に2群間で有意差は認められなかった。脳，肝臓，肺，膵臓，脾臓重量に2群間で有意な差は認められなかった。白色脂肪組織重量は，腸間膜周囲，精巣周囲，腎周囲，いずれの部位でも1975 miso群で有意に低い値となり，これらの総量も有意に低くなった。白色脂肪組織重量に差が認められたため，組織の切片をヘマトキシリン・エオシン染色し，脂肪細胞の大きさを観察した。その結果，2005 miso群に対して1975 miso群で脂肪細胞の大きさが小さかった（第1図)。脂肪細胞の面積を数値化したところ有意差は認められなかったが，2010 miso群（1.00 ± 0.22）に対して1975 miso群（0.79 ± 0.09）で約20%小さくなった。以上より，高濃度の味噌摂取による抗肥満効果が示された。

2.3 実験1の脂肪組織における脂質代謝関連遺伝子のmRNA発現量

高濃度の味噌を摂取した1975 miso群で脂肪組織への脂質蓄積が抑制されたメカニズムを検討するため，精巣周囲脂肪組織における脂質代謝関連遺伝子のmRNA発現量をqRT-PCR法にて測定した。血中からの脂質の取り込みに関する*Lpl*，*Cd36*は，いずれも2010 miso群に対して1975 miso群で有意に高くな



第1図 味噌が脂肪細胞のサイズに与える影響
各群の精巣周囲脂肪組織をヘマトキシリン・エオジン染色後に観察した。

第3表 成長パラメーター(実験1)

	2005 miso	1975 miso
体重（g）		
試験前	30.1 ± 0.5	30.0 ± 0.5
試験後	46.6 ± 2.2	42.4 ± 1.4
摂食量（g/day）	3.51 ± 0.10	3.45 ± 0.09
摂取エネルギー（kcal/day）	17.2 ± 0.5	16.9 ± 0.4
臓器重量（g/100g body weight）		
脳	1.03 ± 0.04	1.15 ± 0.04
心臓	0.41 ± 0.01	0.48 ± 0.02**
腎臓	1.37 ± 0.05	1.59 ± 0.04**
肝臓	3.60 ± 0.06	3.63 ± 0.10
肺	0.65 ± 0.06	0.55 ± 0.02
膵臓	0.80 ± 0.02	0.80 ± 0.03
脾臓	0.22 ± 0.02	0.26 ± 0.02
白色脂肪組織		
精巣周囲	3.66 ± 0.38	2.64 ± 0.18*
腎周囲	1.49 ± 0.16	0.99 ± 0.11*
腸管膜周囲	2.07 ± 0.19	1.23 ± 0.18**
Total	7.22 ± 0.71	4.66 ± 0.51**

平均±標準誤差，$n = 10$．$^{*}p < 0.05$，$^{**}p < 0.01$（vs 2005 miso)．

第4表　脂肪組織における脂質代謝関連遺伝子のmRNA発現量(実験1)

遺伝子機能	遺伝子名	2005 miso	1975 miso
脂質取込	*Lpl*	1.00 ± 0.12	1.45 ± 0.14 *
	Cd36	1.00 ± 0.07	1.58 ± 0.06 **
脂質分解	*Atgl*	1.00 ± 0.14	1.49 ± 0.28
	Hsl	1.00 ± 0.17	1.15 ± 0.14
グルコース取込	*Glut4*	1.00 ± 0.14	1.44 ± 0.20
脂肪酸合成	*Acc*	1.00 ± 0.21	1.30 ± 0.19
	Fas	1.00 ± 0.16	1.21 ± 0.21
	Me	1.00 ± 0.25	1.75 ± 0.29
	G6pdx	1.00 ± 0.12	1.34 ± 0.09 *
	Srebp1c	1.00 ± 0.09	1.52 ± 0.20 *
分化	*Pparγ*	1.00 ± 0.23	0.96 ± 0.14
熱産生	*Ucp2*	1.00 ± 0.09	1.47 ± 0.19 *

平均±標準誤差，$n = 10$．$^{*}p < 0.05$，$^{**}p < 0.01$（vs 2005 miso）．

った（第4表）。脂肪細胞内のトリアシルグリセロールを分解し，血中への脂質分泌を担う*Hsl*に群間で有意な差は認められなかった。血中からのグルコース取り込みに関与する*Glut4*は2010 miso群に対して1975 miso群で高い傾向を示した。細胞内に取り込まれたグルコースから脂肪酸への生合成に関わる遺伝子の内，*G6pdx*は2010 miso群に対して1975 miso群で有意に高い値となった。*Acc*，*Fas*，*Me*は，有意差は認められなかったが，いずれも1975 miso群で高い値となった。これら脂肪酸合成に関わる分子の転写因子である*Srebp1c*は，1975 miso群で有意に高くなった。脂肪細胞の分化に関わるPpargのmRNA発現量に群間で差は認められなかった。熱産生に関わる*Ucp2*は2010 miso群に対して1975 miso群で有意に高くなった。以上より，低濃度に対して高濃度の味噌の摂取により，脂肪細胞での脂質代謝関連遺伝子は全体的に活性化することが明らかとなった。

2.4　実験1の血清や肝臓パラメーター

血清脂質パラメーターである総コレステロール量は2010 miso群に対して1975 miso群で有意に低い値となった。その他のパラメーターに大きな変化は認められなかった。

2.5　実験1の考察

本試験では2010年および1975年の食事における味噌の摂取が肥満の進行に与える影響を，高脂肪食摂取マウスを用いて検討した。2010年，1975年の食事に占める味噌の割合を再現した1.6%または2.6%味噌含有食をマウスに摂取させたところ，2010年に対して1975年型の高濃度味噌食を摂取したマウスで，終体重は群間で有意な差は認められなかったが，白色脂肪組織重量は有意に低くなった。また，脂肪細胞の大きさも有意差は認められなかったが，2010 miso群に対して1975 miso群で約20%小さくなった。よって，低濃度に対して高濃度の味噌摂取により，白色脂肪組織への脂質蓄積が抑制されることが示された。このメカニズムを解明するため，精巣周囲脂肪組織における脂質代謝関連遺伝子のmRNA量を測定した。2010 miso群に対して1975 miso群で脂質の取り込み（*Lpl*, *Cd36*），グルコース取り込み（*Glut4*），脂肪酸合成（*Acc*, *Fas*, *Me*, *G6pdx*）に関わる遺伝子のmRNA発現量が増加しており，高濃度の味噌摂取により，脂肪細胞において脂質代謝が全体的に活性化していることが認められた。2010 miso群に対して1975 miso群で脂肪細胞への脂質蓄積の抑制がされていたことから，味噌の摂取は細胞機能を活性化し，成熟脂肪細胞を正常な大きさに保つ働きがあることが示唆された。また，1975miso群で脂肪細胞への脂質蓄積が少ないことに応答して，脂質の取り込み・合成が促進されたことも考えられた。

味噌は，大豆に食塩と麦または米由来の麹を加えて発酵したものである。味噌には多くの栄養成分が含まれており，その有用性が報告されている。味噌の主成分である大豆には大豆に特徴的なタンパク（グリシニン，βコングリシニン），多価不飽和脂肪酸が豊富な脂質に加え，ビタミンE，レシチン，サポニン，イソフラボン（ゲニステイン，ダイゼイン，ダイジン，グ

リシテイン）などの成分が豊富に含まれている。大豆タンパク，大豆イソフラボンは食事性あるいは遺伝性肥満ラットやマウスにおいて，内臓脂肪蓄積を低減させることが示されている。しかし，これらの研究のほとんどは，非常に高濃度での試験である。今後，実際の食生活に反映できる濃度での有効性の検討が求められる。本試験で見られた味噌による内臓脂肪蓄積抑制効果は，これら多くの成分が相加・相乗的に機能することで現れたと推察された。

3. 味噌と運動の併用効果が食事誘導性肥満に与える影響（実験2）

3.1 実験2の流れ

試験食に使用した凍結乾燥味噌，mimic味噌は，実験1と同様のものを用いた。AIN-93G組成を改変したラード20%（w/w）添加高脂肪食に，味噌あるいはmimic味噌を合計2.6%添加することで試験食を作製した（第5表）。高脂肪食にmimic味噌を2.6%添加したものをControl食，凍結乾燥味噌を2.6%添加したものをMiso食とした。試験食100gあたりのエネルギーはControl食，Miso食のいずれも491kcalであった。

実験動物には4週齢の雄性ICRマウスを用いた。馴化期間の1週間，粉末飼料（CE-2）を自由摂食で与えた。さらに，トレッドミルを用いて18m/min，10min/time，3time/weekの走行運動を行った。5週齢において各群10匹に群分けし，試験食がControl食のC群，試験食がControl食で運動を行うC＋E群，試験食がMiso食で運動を行うM＋E群の3群を設けた。トレッドミルによる運動条件は18m/min，50min/time，5time/weekとした。試験食と水は自由摂食とした。トレッドミルによる運動は暗期開始直前の17：00－20：00に行った。試験期間は8週間とし，13週齢において，絶食後に屠殺し，血液や各種臓器を採取した。

3.2 実験2の成長パラメーター

終体重は，C群に対して運動を行ったC＋E群，M＋E群で有意に低い値となった（第6表）。摂食量，摂取エネルギーに3群間で有意な差は認められなかった。体重あたりの脳重量はC群に対して他の2群で有意に高い値となったが，素重量に3群間で有意な差は認められなかった。心臓重量はC＋E群に対して他の2群で有意に低く，素重量は，C＋E群とM＋E群の間で有意な差が認められた。腎臓，肝臓，肺，膵臓，脾臓重量に3群間で有意な差は認められなかった。白色脂肪組織重量はいずれの部位についてもC群とC＋E群の間で有意な差は認められなかった。精巣周囲，腎周囲脂肪組織重量において，C群に対して運動に加えて味噌を摂取したM＋E群で有意に低い値となった。さらにこれらの総重量はC群に対してM＋E群で低い傾向を示した。白色脂肪組織重量に差が認められたため，組織の切片をヘマトキシリン・エオシン染色し，脂肪細胞の大きさを観察した。

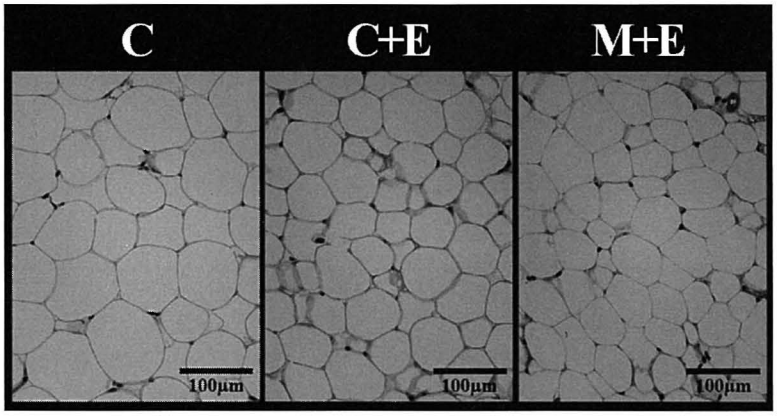
第5表 飼料組成（実験2）

	Control	Miso
カゼイン（g/100g）	19.48	19.48
大豆油（g/100g）	6.82	6.82
ラード（g/100g）	19.48	19.48
コーンスターチ（g/100g）	19.24	19.24
α-コーンスターチ（g/100g）	12.86	12.86
スクロース（g/100g）	9.74	9.74
セルロース（g/100g）	4.87	4.87
ミネラル混合（AIN-93G-MX）（g/100g）	3.41	3.41
ビタミン混合（AIN-93-VX）（g/100g）	0.97	0.97
Lシステイン（g/100g）	0.29	0.29
重酒石酸コリン（g/100g）	0.24	0.24
tert-ブチルヒドロキノン（g/100g）	0.0014	0.0014
凍結乾燥味噌（g/100g）	0.00	2.60
mimic味噌（g/100g）	2.60	0.00
エネルギー（kcal/100g）	491	491

第6表　成長パラメーター（実験2）

	C	C＋E	M＋E
体重（g）			
試験前	30.0 ± 0.5	30.0 ± 0.5	30.1 ± 0.5
試験後	42.5 ± 1.2[b]	38.7 ± 1.2[a]	39.2 ± 1.0[a]
摂食量（g/day）	3.62 ± 0.06	3.49 ± 0.09	3.35 ± 0.06
摂取エネルギー（kcal/day）	17.7 ± 0.3	17.1 ± 0.5	16.4 ± 0.3
臓器重量（g/100g body weight）			
脳	1.13 ± 0.03[a]	1.25 ± 0.03[b]	1.24 ± 0.03[b]
心臓	0.51 ± 0.02[a]	0.58 ± 0.02[b]	0.52 ± 0.01[a]
腎臓	1.61 ± 0.04	1.74 ± 0.05	1.76 ± 0.05
肝臓	3.67 ± 0.08	3.56 ± 0.06	3.56 ± 0.06
肺	0.69 ± 0.06	0.77 ± 0.06	0.79 ± 0.09
膵臓	0.84 ± 0.05	0.84 ± 0.02	0.85 ± 0.04
脾臓	0.27 ± 0.02	0.32 ± 0.03	0.26 ± 0.02
白色脂肪組織			
精巣周囲	2.59 ± 0.39[b]	1.88 ± 0.23[ab]	1.52 ± 0.19[a]
腎周囲	0.88 ± 0.12	0.75 ± 0.07	0.81 ± 0.11
腸管膜周囲	1.29 ± 0.16[b]	0.92 ± 0.15[ab]	0.70 ± 0.11[a]
Total	4.76 ± 0.65	3.56 ± 0.42	3.02 ± 0.38
骨格筋			
腓腹筋	0.87 ± 0.02[a]	0.95 ± 0.02[b]	0.92 ± 0.02[ab]
大腿四頭筋	0.95 ± 0.03[a]	1.08 ± 0.03[b]	1.10 ± 0.03[b]
ヒラメ筋	0.11 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.11 ± 0.01
前脛骨筋	0.33 ± 0.01[a]	0.35 ± 0.01[ab]	0.36 ± 0.01[b]

平均±標準誤差，$n = 10$.　$^{a,b}p < 0.05$.



第2図　味噌と運動が脂肪細胞のサイズに与える影響
各群の精巣周囲脂肪組織をヘマトキシリン・エオジン染色後に観察した。

その結果，運動を行った群で脂肪細胞の大きさが小さかった（第2図）。脂肪細胞の面積を数値化したところ，同様の傾向が見られたが，群間での有意な差は認められなかった（C，1.00 ± 0.08；C＋E，0.71 ± 0.19；M＋E，0.65 ± 0.05）。以上より，運動のみを行った場合に対し，運動に加えて味噌の摂取を行うことで，白色脂肪組織への脂質蓄積抑制効果が増強されることが明らかとなった。筋肉の重量は，C群に対してC＋E群で腓腹筋が，C群に対して運動を行った群で大腿四頭筋が，C群に対してM＋E群で前頸骨

筋が有意に高い値となった。ヒラメ筋の重量に3群間で有意な差は認められなかった。

3.3 実験2の脂肪組織における脂質代謝関連遺伝子のmRNA発現量

運動と味噌の摂取により脂肪組織への脂質蓄積が変化したメカニズムを検討するため，精巣周囲脂肪組織における脂質代謝関連遺伝子のmRNA発現量をqRT-PCR法にて測定した。血中からの脂質の取り込みに関する*Lpl*，*Cd36*のmRNA発現量に3群間で有意な差は認められなかった（第7表）。脂肪細胞内トリアシルグリセロールをジアシルグリセロールに分解する*Atgl*はC群に対しC＋E群で有意に高くなり，有意差は認められなかったがM＋E群でも高くなった。ジアシルグリセロールをグリセロールと脂肪酸に分解する*Hsl*に3群間で有意な差は認められなかった。血中からのグルコース取り込みに関与する*Glut4*に3群間で有意な差は認められなかった。細胞内に取り込んだグルコースからの脂肪酸合成に関わる遺伝子のmRNA発現量を測定したところ，C群に対してC＋E群で*Acc*のmRNA発現量が有意に高値となったが，*Fas*，*Me*，*G6pdx*のmRNA発現量に3群間で有意な差は認められなかった。これら脂質合成に関わる遺伝子の転写因子である*Srebp1c*は，C群に対してC＋E群で有意に高くなった。熱産生に関わる*Ucp2*に3群間で有意な差は認められなかった。脂肪細胞の分化・小型化に関わる*Pparγ*はC群に対してM＋E群で有意に高くなった。アディポカインのひとつであるアディポネクチンをコードする*Adipoq*は，有意差は認められなかったが，C群に対して運動を行った群で高値を示した。

3.4 実験2の血清や肝臓パラメーター

運動と味噌の摂取が血清脂質量，糖代謝に与える影響を検討した。血清パラメーターに3群間で有意な差は認められなかった（第8表）。

運動と味噌の摂取が肝臓への脂質蓄積に与える影響を検討した。肝臓トリアシルグリセロール濃度は，C群に対してC＋E群で有意な差は認められなかったが，運動に加えて味噌を摂取したM＋E群で有意に低い値となった。肝臓の総コレステロール濃度は，C＋E群に対してM＋E群で有意に低い値となった。リン脂質濃度に3群間で有意な差は認められなかった。肝臓への脂質蓄積に差が認められたため，組織切片をヘマトキシリン・エオシン染色し，細胞の形態観察を行った（第3図）。その結果，C群とC＋E群では脂肪滴が観察されたが，M＋E群では脂肪滴が減少し，肝臓への脂質蓄積が抑制されている様子が観察された。以上より，運動のみを行った場合に対し，運動に加えて味噌の摂取を行うことで，肝臓への脂質蓄積抑制効果が増強されることが明らかとなった。

3.5 実験2の考察

本試験では，肥満予防に有効である運動に味噌の摂取を組み合わせることで，肥満抑制効果の増強が見られるか否かを検討した。その結果，運動のみを行った

第7表 脂肪組織における脂質代謝関連遺伝子のmRNA発現量（実験2）

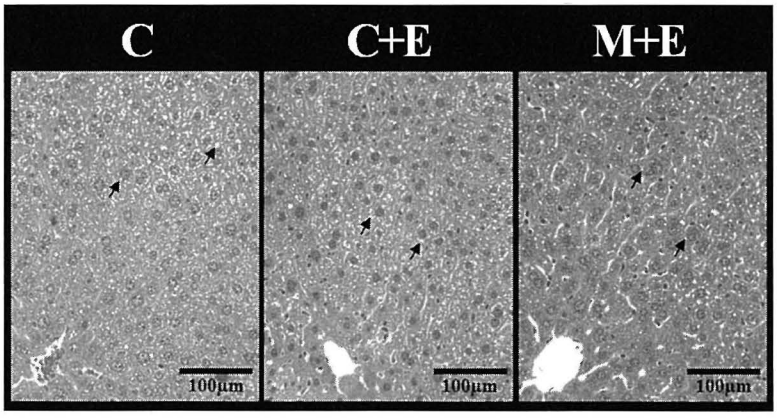
遺伝子機能	遺伝子名	C	C＋E	M＋E
脂質取込	*Lpl*	1.00 ± 0.14	1.28 ± 0.12	1.14 ± 0.10
	Cd36	1.00 ± 0.02	1.21 ± 0.09	1.24 ± 0.10
脂質分解	*Atgl*	1.00 ± 0.13[a]	1.91 ± 0.32[b]	1.23 ± 0.24[ab]
	Hsl	1.00 ± 0.17	1.45 ± 0.27	1.61 ± 0.22
グルコース取込	*Glut4*	1.00 ± 0.16	1.39 ± 0.23	1.26 ± 0.11
脂肪酸合成	*Acc*	1.00 ± 0.15[a]	1.94 ± 0.27[b]	1.60 ± 0.23[ab]
	Fas	1.00 ± 0.16	0.82 ± 0.12	0.74 ± 0.10
	Me	1.00 0.27	1.08 0.38	0.74 0.24
	G6pdx	1.00 ± 0.09	1.22 ± 0.09	1.12 ± 0.11
	Srebp1c	1.00 ± 0.13[a]	1.68 ± 0.29[b]	1.22 ± 0.08[ab]
熱産生	*Ucp2*	1.00 ± 0.13	1.41 ± 0.21	1.14 ± 0.09
分化	*Pparγ*	1.00 ± 0.14[a]	1.54 ± 0.25[ab]	2.07 ± 0.24[b]
アディポカイン	*Adipoq*	1.00 ± 0.13	1.45 ± 0.25	1.37 ± 0.23

平均±標準誤差，$n = 10$. [a,b]$p < 0.05$.

第8表　血清と肝臓パラメーター(実験2)

		C	C＋E	M＋E
血清				
トリアシルグリセロール	(mmol/L)	1.06 ± 0.07	1.10 ± 0.12	0.93 ± 0.09
総コレステロール	(mmol/L)	2.94 ± 0.09	2.77 ± 0.19	3.05 ± 0.21
リン脂質	(mmol/L)	2.58 ± 0.05	2.41 ± 0.14	2.46 ± 0.15
遊離脂肪酸	(mEq/L)	0.94 ± 0.03	0.80 ± 0.03	0.94 ± 0.05
グルコース	(mmol/L)	5.72 ± 0.63	4.53 ± 0.22	5.13 ± 0.42
インスリン	(pmol/L)	30.1 ± 5.4	25.2 ± 2.7	36.2 ± 5.4
HOMA-IR	(ratio)	1.35 ± 0.32	0.76 ± 0.11	1.09 ± 0.27
GOT	(IU/L)	70.6 ± 8.9	80.2 ± 6.3	78.1 ± 10.0
GPT	(IU/L)	6.84 ± 0.74	6.70 ± 0.43	6.35 ± 0.30
肝臓				
トリアシルグリセロール	(μmol/g)	56.6 ± 6.7[b]	50.6 ± 6.4[b]	25.5 ± 2.5[a]
総コレステロール	(μmol/g)	19.0 ± 1.6[ab]	20.5 ± 2.0[b]	14.4 ± 0.8[a]
リン脂質	(μmol/g)	43.9 ± 1.1	45.2 ± 0.6	44.8 ± 0.7

平均±標準誤差，$n = 10$. [a,b] $p < 0.05$.



第3図　味噌と運動が肝細胞に与える影響
各群の肝臓をヘマトキシリン・エオジン染色後に観察した。
細胞核の周りの白い脂肪滴(黒矢印)が味噌の摂取で減少した。

場合に対し，運動に加えて味噌の摂取を行うことで，白色脂肪組織および肝臓への脂質蓄積抑制効果が増強されることが明らかとなった。

終体重は，C群に対して運動を行った群で有意に低くなった。また脂肪細胞の大きさは，味噌の摂取による影響はほとんど認められなかったが，運動を行った群で小型化していた。このメカニズムを明らかにするために，脂肪組織の脂質代謝系遺伝子のmRNA発現を測定したところ，*Pparγ*のmRNA発現は運動により増加し，味噌の摂取が加わることでさらに増加した。Pparγは脂肪細胞に多く発現する転写制御因子であり，脂肪細胞の分化・増殖を制御する。高脂肪食摂取ラットにPparγアゴニストを投与した試験では，肥大化した脂肪細胞は減少し，一方で小型のものが増加した。よって，Pparγは脂肪細胞の過度な肥大化を抑制し，正常な大きさに保つために重要な役割を担うと考えられる。本試験においても運動や味噌により*Pparγ*の発現が増加したことで，脂肪細胞の肥大化が抑制されたことが考えられた。脂肪細胞は肥大化に伴い炎症性サイトカインの分泌やマクロファージの浸潤が高まるこ

とから，肥大化脂肪細胞を抑制することはインスリン抵抗性や肥満予防のために重要である。さらに，これらは様々な臓器の脂質代謝に大きく影響するため，脂肪細胞を肥大化させないことが内臓脂肪量の低下に非常に重要である。本研究の運動と味噌の効果は，脂肪細胞の肥大化を抑制することで，全身に及んでいることが考えられた。

運動による脂肪組織での *Pparγ* の活性化は *Atgl* を介して脂肪分解を促進する。また，*Pparγ* は *Atgl* に加えて脂肪分解を担う *Hsl* も活性化する。本試験では運動や味噌により *Hsl*，*Atgl* の mRNA 発現量が高い傾向を示した。運動による Hsl，Atgl を介した脂肪分解は，全身への脂肪酸供給に重要であり，脂肪組織への脂質蓄積抑制につながる。これは運動時のみに見られる一時的な効果ではなく，運動を継続することで慢性的に確認される効果である。以上より，運動や味噌による *Pparγ* の活性化により，*Hsl* および *Atgl* による脂質分解が促進され，白色脂肪組織重量が低下したことが考えられた。

運動が全身の代謝に与える効果は急性的なものと慢性的なものに分けられる。急性効果としては，筋肉でのエネルギー需要の高まりに応じて，血中グルコース，脂肪細胞から分解された脂肪酸の取り込みが増加し，β酸化で燃焼される。運動時の筋肉へのグルコース取り込みはインスリンの作用に依存しないため，インスリン抵抗性患者にも運動は有効である。運動を習慣的に継続すると筋繊維の肥大化，ミトコンドリア含量や血流の増加が起こる。これは運動時の糖・脂質代謝能を向上し，基礎代謝の増加につながる。また，慢性的な Glut4 やインスリンシグナルタンパクの発現増加を通じて，インスリン感受性を増大させることが知られている。本試験において，運動による筋肉重量は増加したが，糖代謝能の向上は認められなかった。運動 14 時間後にマウスを解剖しており，運動による効果は慢性的なものの影響が大きいと考えられた。また，本試験の運動条件は最大酸素消費量の 50 ～ 75% に相当する中程度の運動であり[7,8]，ヒトでは軽いランニングに相当する。この運動強度は炭水化物と脂質の両方がエネルギー源として利用されるため[9]，内臓脂肪蓄積抑制のために有効であると考えられた。筋肉はエネルギー産生以外にも，マイオカインの分泌を通じて全身の代謝を調節する。例えば，運動後に筋繊維から分泌される IL-6 は，脂肪細胞において Hsl を促進する。本試験では筋肉の代謝変化やマイオカインの影響を検討していないが，これらの影響を通じて白色脂肪組織への脂質蓄積が抑制された可能性も十分に考えられた。

高脂肪食摂取による肝臓への脂質蓄積は，運動のみを行った場合は有意な変化は認められなかったが，運動に加えて味噌を摂取することで有意に抑制された。これより，運動に加えて味噌を摂取することで肝臓への脂質蓄積が抑制されることが明らかとなった。味噌の成分である大豆タンパクは，遺伝性肥満ラットにおいて肝臓への脂質蓄積を抑制するが，この要因のひとつに肝臓での脂肪酸合成の抑制が報告されている。イソフラボンも同様の報告がされている。以上より，運動に加えて味噌に含まれる様々な機能性成分が働くことで，相乗的に肝臓への脂質蓄積が抑制されたことが考えられた。

4. まとめ

実験 1 では，高い肥満抑制効果を示した 1975 年日本食[1,2]の特徴の一つである味噌が高脂肪食誘導性肥満の進行にどのような影響を与えるか検討した。その結果，1975 年型の味噌食で，内臓脂肪蓄積が抑制された。よって，1975 年日本食が示した高い肥満抑制効果のひとつに味噌の影響が示唆された。1975 年と 2010 年型試験飼料の味噌重量の差は 100g あたり 1g 程度であるが，肥満の進行に異なる影響が見られた。これは，ヒトに換算すると味噌汁 2 杯分に相当する。味噌汁 2 杯分に相当する味噌を摂取したマウスの腸内細菌叢は変化することが報告されている[10]。腸内細菌叢の変化は，多くの疾患発症に影響することが知られていることから，本研究結果に腸内細菌叢が影響した可能性が考えられた。過去の疫学研究で，味噌の摂取量が多いヒトは野菜類，魚介類の摂取量が多いことが知られている[11]。よって，ヒトにおいて習慣的に味噌を摂取することは，食生活改善や健康維持につながることが大いに期待できた。

実験 2 により，継続的な運動は高脂肪食摂取による白色脂肪組織重量の増加と脂肪細胞の肥大化を抑制することが明らかとなった。この原因として，運動による脂肪組織での *Pparγ* の発現増加が関与すると考えられた。さらに，運動に加えて味噌を摂取することで，

白色脂肪組織重量がより少なくなり，肝臓への脂質蓄積が抑制された。この原因の一つとして，味噌に含まれる何らかの成分による肝臓での脂肪酸合成抑制が考えられた。よって，ヒトにおいて習慣的な運動や味噌の摂取は，健康維持に大いに役立つことが考えられた。

最後に，本研究は一般社団法人中央味噌研究所平成26年度研究助成によって行われました。ご支援いただきました財団の関係者の皆様に，深く御礼申し上げます。

〈東北大学大学院農学研究科〉

参考文献

1) 北野泰奈，本間太郎，畠山雄有，治部祐里，川上祐生，都築　毅，仲川清隆，宮澤陽夫 (2014) 時代とともに変化した日本食がマウスの肥満発症リスクに与える影響．日本栄養・食糧学会誌 **67**：73-85.

2) Yamamoto K, E S, Hatakeyama Y, Sakamoto Y, Honma T, Jibu Y, Kawakami Y, Tsuduki T. (2016) The Japanese diet from 1975 delays senescence and prolongs life span in SAMP8 mice. *Nutrition* **32**: 122-128.

3) 厚生労働省，国民健康栄養調査 (http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html).

4) 独立行政法人　国立健康・栄養研究所，国民健康・栄養調査，国民栄養の現状 (http://www0.nih.go.jp/eiken/chosa/kokumin_eiyou/).

5) Nomura S, Kawanami H, Ueda H, Kizaki T, Ohno H, Izawa T (2002) Possible mechanisms by which adipocyte lipolysis is enhanced in exercise-trained rats. *Biochem Biophys Res Commun* **295**: 236-242.

6) Maki KC, Reeves MS, Farmer M, Yasunaga K, Matsuo N, Katsuragi Y, Komikado M, Tokimitsu I, Wilder D, Jones F, Blumberg JB, Cartwright Y (2009) Green Tea Catechin Consumption Enhances Exercise-Induced Abdominal Fat Loss in Overweight and Obese Adults. *J Nutr* **139**: 264-270.

7) Hewitt M, Estell K, Davis IC, Schwiebert LM (2010) Repeated bouts of moderate-intensity aerobic exercise reduce airway reactivity in a murine asthma model. Am J Respir Cell Mol Biol. *Am J Respir Cell Mol Biol* **42**: 243- 249.

8) Pastva A, Estell K, Schoeb TR, Atkinson TP, Schwiebert LM (2004) Aerobic exercise attenuates airway inflammatory responses in a mouse model of atopic asthma. *J Immunol* **172**: 4520-4526.

9) Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, Wolfe RR (1993) Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exerciseintensity and duration. *Am J Physiol* **265**: 380-391.

10) 錫谷達夫，西山恭子，橋本裕美，山田結理，長井健一郎，石岡賢 (2014) 味噌の腸内細菌や免疫に及ぼす作用の検証―味噌の腸内細菌叢に及ぼす影響―．中央味噌研究所研究報告 **35**：113-118.

11) 酒井　徹 (2012) 味噌・大豆製品摂取量と食生活習慣および生活習慣病との関連を探る臨床疫学的研究．中央味噌研究所研究報 **33**：150-155.