

機能性脂質によるメタボリックシンドロームの予防・改善に関する研究

誌名	日本栄養・食糧学会誌
ISSN	02873516
著者	永尾, 晃治
巻/号	63巻1号
掲載ページ	p. 3-7
発行年月	2010年2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



機能性脂質によるメタボリックシンドロームの 予防・改善に関する研究

(平成21年度日本栄養・食糧学会奨励賞受賞)

永尾 晃 治^{*1}

(2009年9月30日受付；2009年11月18日受理)

要旨：本研究は、メタボリックシンドロームに対する食環境の影響について検討を行う中で、特に機能性脂質の活用に着目した。その中で、鎖中に共役二重結合をもつことを特徴とする共役脂肪酸が、病態モデルラットの肥満・高脂血症・肥満誘発性高血圧の発症を抑制することが見出された。その作用機序として、肝臓や骨格筋において糖・脂質代謝関連遺伝子の発現調節を介して代謝異常を改善すること、脂肪組織においては分泌性アディポサイトカインの産生調節を介して全身の糖・脂質代謝や血圧調節に影響を及ぼすことが示された。その他にも共役脂肪酸異性体、n-3脂肪酸、植物ステロール異性体、リン脂質異性体などが、糖・脂質代謝調節機能を発揮することでメタボリックシンドロームの予防・改善に寄与しうることを明らかにした。以上の成果は、メタボリックシンドロームの予防・改善における機能性脂質活用の有効性を示し、特にアディポサイトカイン産生制御を介した病態改善作用は、栄養薬理学研究における新たな標的組織として脂肪組織の重要性を強く示唆するものであった。今後、詳細な作用機序の解明や新規の機能性脂質発見など、さらなる研究の進展が期待される。

キーワード：メタボリックシンドローム、アディポサイトカイン、アディポネクチン、肥満モデル動物、機能性脂質

食生活や生活スタイルの変化が原因となって発症する生活習慣病(癌・高脂血症・動脈硬化・糖尿病・高血圧)は日本を含め先進工業国における死亡原因の半数以上を占めている。現在のような高齢化社会においては、それらの治療費用が国民医療費の約3割に達し、社会経済的にも最も重要な課題となっている。この生活習慣病の原因ならびに発生病理については、その3-6割が過食・運動不足などの生活習慣を基盤とした肥満、特に内臓脂肪の蓄積に起因しており、日本人では20-25%が肥満を発症しているとの報告がある。「メタボリックシンドローム」は、内臓脂肪型肥満を中心病態として致死的な動脈硬化性疾患(脳梗塞や心筋梗塞)の危険因子が重積した状態を示し¹⁾、その予備群も含めると40歳以上の日本人に占める割合は、男性で2人に1人、女性で5人に1人と概算されている。これら40歳以上の国民を対象として2008年4月から始まった特定健康診断は、メタボリックシンドロームの概念を導入して糖尿病等の生活習慣病の発症や重症化を予防することを目指し、生活習慣を改善するための特定保健指導を必要とする者を、的確に抽出

するために行われている²⁾。

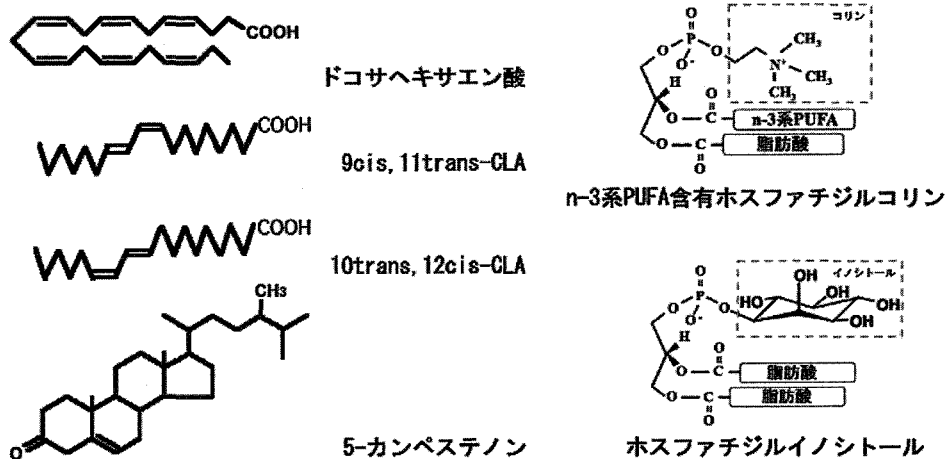
近年、生活習慣病の発症予防に食品成分の生体調節機能を活用する試みが盛んに行われている。中でも食事油脂の量や質は、疾病の発症や健康維持に大きな影響を及ぼすことが明らかとされており、脂質の栄養生理作用に関する研究が注目されている¹⁾³⁾。本稿では、メタボリックシンドロームの予防・改善への活用が期待される「機能性脂質(図1)」の栄養薬理的機能とその作用機序について、著者らの得た結果を中心に概説する。

メタボリックシンドローム

わが国で用いられている診断基準は、2005年に日本内科学会が中心となってまとめたものであり⁴⁾、内臓脂肪蓄積(内臓脂肪面積100 cm²以上)を重要視し、ウエスト周囲径が男性で85 cm以上、女性で90 cm以上を診断のために必要条件とした。以上の内臓脂肪蓄積に加えて、①血清脂質異常(トリグリセリド値150 mg/dL以上かつ/または高密度リポタンパク質コレステロール値40 mg/dL未満)、②血圧高値(収縮期血圧130 mmHg以

* 連絡者・別刷請求先 (E-mail: knagao@cc.saga-u.ac.jp)

¹ 佐賀大学農学部生命機能科学科 (840-8502 佐賀市本庄町1)

図1 機能性脂質の構造¹⁾⁵⁾

上かつ/または拡張期血圧 85 mmHg 以上), ③高血糖 (空腹時血糖値 110 mg/dL 以上) の3項目のうち2項目以上を有する場合に, メタボリックシンドロームと診断される。

メタボリックシンドロームの発症病理に関する詳細な理解には未だ不明な点が多く残されているが, 脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの発見とその生理作用の解明が重要な役割を果たしている¹⁾。すなわち, 従来は余剰エネルギーの貯蔵体としてのみ捉えられていた脂肪組織が, 能動的に生理活性物質を分泌して全身の代謝を調節しうる臓器であることが明らかになったことで, 肥満とメタボリックシンドローム発症との関連性を説明するエビデンスがもたらされた。肥満は脂肪細胞に慢性炎症を生じさせ, 誘導された tumor necrosis factor- α (TNF α) や monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1) のような炎症性アディポサイトカインは, 肥満度の上昇に伴って血中濃度が上昇し, その結果, 2型糖尿病の主要病態である末梢組織におけるインスリン感受性低下などを引き起こす¹⁾。その一方でアディポネクチンは, その血中濃度が肥満度と逆相関する唯一のアディポサイトカインであり, 全身の糖・脂質代謝を正常化する作用が明らかにされている¹⁾。したがって, 血中アディポサイトカインのプロファイル変動が, メタボリックシンドロームの発症と改善に重要な因子であると考えられている。

共役リノール酸 (CLA) の栄養生理作用

CLA は, 必須脂肪酸であるリノール酸と同じく炭素数 18 個で二重結合を 2 個有する脂肪酸であるが, 二重結合が隣り合わせに存在する共役型構造をとることを特徴とする。また, それら二重結合の位置および幾何型 (*c*: シス, *t*: トランス) の違いにより異性体が多数見出されている (図 1)⁵⁾。

1930 年代にすでに同定されていた CLA が, 栄養生理学的に重要であると再認識されたのは, 加熱調理した牛

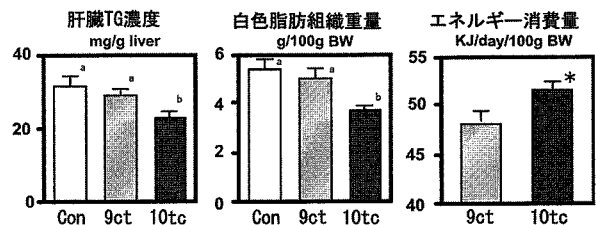


図2 肥満モデル OLETF ラットにおいて, 10 *trans*, 12 *cis* 型 CLA 異性体が抗肥満作用やエネルギー代謝亢進作用をもたらす¹¹⁾¹²⁾

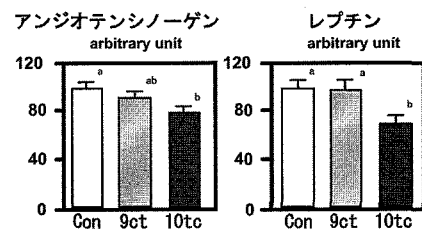


図3 10 *t*, 12 *c*-CLA 異性体摂取は, 肥満モデル OLETF ラットの肉脂肪組織における昇圧性アディポサイトカイン mRNA 発現を抑制する¹³⁾

肉中の発癌抑制物質として 1980 年代に再発見されてからである⁵⁾。その後, 1990 年後半に Park *et al.* により CLA の体脂肪低減作用が報告され⁵⁾, 肥満モデルラットを用いた著者らの研究においても, 顕著な肉脂肪減少と高脂血症の改善が認められた⁶⁻⁸⁾。その作用機序としては, 脂肪酸 β 酸化系の亢進と脂肪酸合成系の抑制によるものであることが明らかとなった。また各 CLA 異性体精製物を用いた研究から⁹⁾, ヒト肝臓由来細胞からの脂質分泌抑制作用や肥満ラットにおける抗肥満作用やエネルギー代謝亢進作用が, 10 *t*, 12 *c*-CLA によるものであることを明らかにした (図 2)¹⁰⁻¹²⁾。

現在までに, CLA には抗癌・抗肥満作用の他にも, 抗動脈硬化作用, 糖尿病改善作用, アレルギー抑制作用など多様な摂取効果が報告されている⁵⁾。これらに加えて

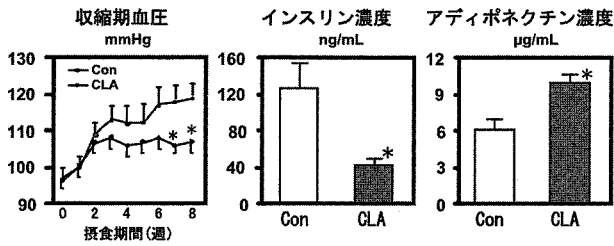


図4 CLA摂取は、肥満モデル Zucker ラットの血漿アディポネクチン濃度の上昇を介して高インスリン血症を改善し、血圧上昇を抑制する¹⁴⁾

著者らは、病態ラット（肥満モデル OLETF ラットおよび Zucker (*fa/fa*) ラット、本態性高血圧発症モデル SHR）の高血圧発症に対して CLA（もしくは 10*t*, 12*c*-CLA）が抑制作用を示すことを見出した¹³⁻¹⁵⁾。その作用機序としては、昇圧性のアンジオテンシノーゲンおよびレプチンの産生抑制（図3）や、高血圧の危険因子であるインスリン抵抗性を改善するアディポネクチンの産生亢進（図4）を介することを明らかにした。

メタボリックシンドロームの主要病態の一つである非アルコール性脂肪性肝臓障害（NAFLD）において、肝臓への脂肪蓄積が炎症を惹起し、肝硬変ひいては肝臓癌を誘発することが示唆されている。著者らの研究により、脂肪肝発症モデルである Zucker (*fa/fa*) ラットへの CLA 投与は、アディポネクチンの血中濃度上昇による肝臓への取込み亢進をもたらす、炎症性因子 TNF α の発現を抑制して NAFLD 発症を抑制できること、骨格筋中の糖・脂質代謝関連遺伝子の発現調節を介して糖代謝改善をもたらすことが示された^{16) 17)}。

著者らは、他の動物種を用いた CLA の栄養生理作用評価や共役リノレン酸の生理作用などについても検討を行ったが、詳細は既報論文を参照されたい¹⁸⁻²²⁾。

食事リン脂質の栄養生理作用

生体内においてリン脂質は、コレステロールとともに生体膜・血中リポタンパク質・胆汁酸の構成成分として多量に存在する。これまでのリン脂質研究では、生理活性物質（エイコサノイドなど）や細胞内情報伝達物質（イノシトール3リン酸、ジグリセリドなど）の供給源として、細胞膜リン脂質の生理学的意義に関する研究が主流であったが、食事として摂取したリン脂質の栄養生理学的機能についても知見が累積されてきている。たとえば、塩基部分にコリンを有するホスファチジルコリン（PC）には脳機能改善作用、脂肪肝モデル動物における脂肪肝の発症予防・改善作用²³⁾などが報告されている。一方で、トリグリセリドやリン脂質には主成分として脂肪酸が含まれており、種々の脂肪酸にそれぞれ異なった栄養生理機能が明らかとなっている。中でもエイコサペンタエン酸（EPA）やドコサヘキサエン酸（DHA）などのn-3多価不飽和脂肪酸（n-3 PUFA, 図1）は、海産物に豊富に

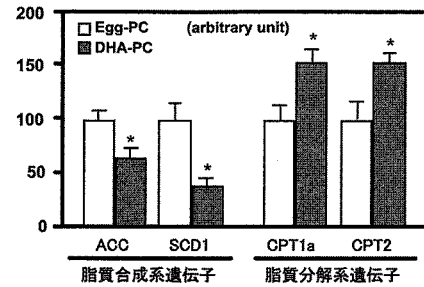


図5 DHA-PC 摂取は、肥満モデル OLETF ラットの肝臓における脂質合成系遺伝子の発現を抑制し、脂質分解系遺伝子の発現を亢進する²⁴⁾

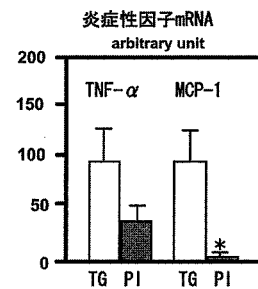


図6 PI 摂取による肥満モデル Zucker ラットの肝臓障害改善には、炎症性因子の遺伝子発現抑制が関与している²⁵⁾

含まれ、脂質低下作用を有することが報告されている¹⁾。著者らは、魚卵から PC を調製することで n-3 PUFA、特に DHA を脂肪酸組成に含む DHA-PC（図1）を得て、その栄養生理作用について検討した²⁴⁾。その結果、肥満モデル OLETF ラットへの DHA-PC 投与は、血清および肝臓脂質濃度の低下ならびに血糖値の低下をもたらした。その作用機序としては、血中アディポネクチン濃度の上昇ならびに肝臓における脂質代謝関連酵素の活性および遺伝子発現の調節が寄与しているものと考えられた（図5）。

また筆者らは、食品中に微量に存在するリン脂質であるホスファチジルイノシトール（PI, 図1）についても、肥満・糖尿病ラットにおいて、アディポネクチン濃度の上昇・炎症性因子（TNF α や MCP1）の発現抑制などを介して、NAFLD 改善作用やコレステロール濃度低下作用をもたらすことを報告した（図6）^{25) 26)}。

以上のことから、機能的脂肪酸の投与において、各種リン脂質との組み合わせを検討することも、今後の研究で期待される。

おわりに

本研究では、以上に紹介した共役脂肪酸異性体やリン脂質異性体の他にも n-3 PUFA²⁷⁾ や植物ステロール異性体（図1）²⁸⁾ などが、脂質代謝調節機能を有することを明らかにした。これらの成果は、メタボリックシンドロームの予防・改善における機能的脂質活用の有効性を示

し、特にアディポサイトカイン産生制御を介した病態改善作用は、栄養薬理学研究における新たな標的組織として脂肪組織の重要性を強く示唆するものであった。今後、詳細な作用機序の解明や新規の機能性脂質発見など、さらなる研究の進展が期待される。

本稿を終えるにあたり、栄誉ある日本栄養・食糧学会奨励賞を授与されたことに対し、選考委員の先生方をはじめ、関係各位の諸先生方に厚く御礼申し上げます。本研究は、佐賀大学農学部生命機能科学科食品栄養化学分野で行われたものです。ご指導いただいた柳田晃良教授ならびに研究に協力して下さった歴代の研究室員ならびに共同研究者の方々に深く感謝いたします。また学生時代・ポスドク時代から今日に至るまで、変わらぬご指導ご鞭撻を賜りました今泉勝己先生(九州大学副学長)、池田郁男先生(東北大学教授)、窄野昌信先生(宮崎大学教授)、佐藤匡央先生(九州大学准教授)、Dr. Christopher J. Fielding & Dr. Phoebe E. Fielding (Professors at University of California, San Francisco) にこの場をお借りして深謝申し上げます。

文 献

- Nagao K, Yanagita T (2008) Bioactive lipids in metabolic syndrome. *Prog Lipid Res* **47** : 127-46.
- 厚生労働省告示第百五十号 (2008).
- Yanagita T, Nagao K (2008) Functional lipids and prevention of metabolic syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr* **17** : 189-91.
- メタボリックシンドローム診断基準検討委員 (2005) メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌 **94**, 188-203.
- Nagao K, Yanagita T (2005) Conjugated fatty acids in food and their health benefits. *J Biosci Bioeng* **100** : 152-7.
- 永尾晃治, 柳田晃良 (2004) 共役リノール酸の新規栄養生理作用. 日本栄養・食糧学会誌 **57**, 105-9.
- Wang YM, Rahman SM, Nagao K, Arao K, Inoue N, Yanagita T (2003) Comparison of the effects of triacylglycerol-CLA and free fatty acid-CLA on hepatic lipid metabolism in OLETF obese rats. *J Oleo Sci* **52** : 121-8.
- Wang YM, Rahman SM, Nagao K, Han SY, Buang Y, Cha JY, Yanagita T (2003) Conjugated linoleic acid reduces hepatic microsomal triacylglycerol transfer protein activity and hepatic triacylglycerol mass in obese rats. *J Oleo Sci* **52** : 129-34.
- Nagao T, Yamauchi-Sato Y, Sugihara A, Iwata T, Nagao K, Yanagita T, Adachi S, Shimada Y (2003) Purification of conjugated linoleic acid isomers through a process including lipase-catalyzed selective esterification. *Biosci Biotechnol Biochem* **67** : 1429-33.
- Yotsumoto H, Hara E, Naka S, Adlof RO, Emken EA, Yanagita T (1999) 10 *trans*, 12 *cis*-linoleic acid reduces apoB secretion in HepG2 cells. *Food Res Int* **31** : 403-9.
- Wang YM, Nagao K, Inoue N, Ujino Y, Shimada Y, Nagao T, Iwata T, Kamegai T, Yamauchi-Sato Y, Yanagita T (2006) Isomer-specific anti-obese and hypolipidemic properties of conjugated linoleic acid in obese OLETF rats. *Biosci Biotechnol Biochem* **70** : 355-62.
- Nagao K, Wang YM, Inoue N, Han SY, Buang Y, Noda T, Koda N, Okamatsu H, Yanagita T (2003) The 10 *trans*, 12 *cis* isomer of conjugated linoleic acid promotes energy metabolism in OLETF rats. *Nutrition* **19** : 652-6.
- Nagao K, Inoue N, Wang YM, Hirata J, Shimada Y, Nagao T, Matsui T, Yanagita T (2003) The 10 *trans*, 12 *cis* isomer of conjugated linoleic acid suppresses the development of hypertension in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Biochem Biophys Res Commun* **306** : 134-8.
- Nagao K, Inoue N, Wang YM, Yanagita T (2003) Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty (*fa/fa*) rats. *Biochem Biophys Res Commun* **310** : 562-6.
- Inoue N, Nagao K, Hirata J, Wang YM, Yanagita T (2004) Conjugated linoleic acid prevents the development of essential hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* **323** : 679-84.
- Nagao K, Inoue N, Wang YM, Shirouchi B, Yanagita T (2005) Dietary conjugated linoleic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease in Zucker (*fa/fa*) rats. *J Nutr* **135** : 9-13.
- Inoue N, Nagao K, Wang YM, Noguchi H, Shirouchi B, Yanagita T (2006) Dietary conjugated linoleic acid lowered tumor necrosis factor- α content and altered expression of genes-related to lipid metabolism and insulin sensitivity in the skeletal muscle of Zucker rats. *J Agric Food Chem* **54** : 7935-9.
- Wang YM, Nagao K, Ujino Y, Sakata K, Higa K, Inoue N, Yanagita T (2005) Short-term feeding of conjugated linoleic acid does not induce hepatic steatosis in C57BL/6J mice. *J Nutr Sci Vitaminol* **51** : 440-4.
- Yanagita T, Wang YM, Nagao K, Ujino Y, Inoue N (2005) Conjugated linoleic acid-induced fatty liver can be attenuated by combination with docosahexaenoic acid in C57BL/6N mice. *J Agric Food Chem* **53** : 9629-33.
- Nagao K, Inoue N, Ujino Y, Higa K, Shirouchi B, Wang YM, Yanagita T (2008) Effect of leptin infusion on insulin sensitivity and lipid metabolism in diet-induced lipodystrophy model mice. *Lipids Health Dis* **7** : 8.
- Arao K, Yotsumoto H, Han SY, Nagao K, Yanagita T (2004) The 9 *cis*, 11 *trans*, 13 *cis* isomer of conjugated linolenic acid reduces apolipoprotein B100 secretion and triacylglycerol synthesis in HepG2 cells. *Biosci Biotechnol Biochem* **68** : 2643-5.
- Arao K, Wang YM, Inoue N, Hirata J, Cha JY, Nagao K, Yanagita T (2004) Dietary effect of pomegranate seed oil rich in 9 *cis*-, 11 *trans*-, 13 *cis*-conjugated lino-

- lenic acid on lipid metabolism in obese, hyperlipidemic OLETF Rats. *Lipids Health Dis* **3** : 24.
- 23) Buang Y, Wang YM, Cha JY, Nagao K, Yanagita T (2005) Dietary phosphatidylcholine alleviates fatty liver induced by orotic acid. *Nutrition* **21** : 867-73.
- 24) Shirouchi B, Nagao K, Inoue N, Ohkubo T, Hibino H, Yanagita T (2007) Effect of dietary omega 3 phosphatidylcholine on obesity-related disorders in obese Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *J Agric Food Chem* **55** : 7170-6.
- 25) Shirouchi B, Nagao K, Inoue N, Furuya K, Koga S, Matsumoto H, Yanagita T (2008) Dietary phosphatidylinositol prevents the development of nonalcoholic fatty liver disease in Zucker (*fa/fa*) rats. *J Agric Food Chem* **56** : 2375-9.
- 26) Shirouchi B, Nagao K, Furuya K, Inoue N, Inafuku M, Nasu N, Otsubo K, Koga S, Matsumoto H, Yanagita T (2009) Effect of dietary phosphatidylinositol on cholesterol metabolism in Zucker (*fa/fa*) rats. *J Oleo Sci* **58** : 111-5.
- 27) Buang Y, Cha JY, Nagao K, Wang YM, Inoue N, Yanagita T (2004) Alleviation of fatty liver by alpha-linolenic acid. *J Nutr Sci Vitaminol* **50** : 272-6.
- 28) Ikeda I, Konno R, Shimizu T, Ide T, Takahashi N, Kawada T, Nagao K, Inoue N, Yanagita T, Hamada T, Morinaga Y, Tomoyori H, Imaizumi K, Suzuki K (2006) Campesterol, activates PPAR α , promotes energy consumption and reduces visceral fat deposition in rats. *Biochim Biophys Acta* **1760** : 800-7.

J Jpn Soc Nutr Food Sci **63**: 3-7 (2010)

Review

Prevention of the Metabolic Syndrome with Functional Lipids

(2009 JSNFS Young Investigator Award)

Koji Nagao^{*,1}

(Received September 30, 2009; Accepted November 18, 2009)

Summary: Metabolic syndrome is a cluster of metabolic disorders, including abdominal obesity, dyslipidemia, hypertension and impaired fasting glucose, which contributes to increased cardiovascular morbidity and mortality. Although the pathogenesis of metabolic syndrome is complex, and the precise mechanisms have not been elucidated, dietary lipids have been recognized as contributory factors in the development and prevention of cardiovascular risk clustering. This study explored the physiological functions and molecular actions of functional lipids, such as n-3 polyunsaturated fatty acids, conjugated fatty acids, sterols, and phospholipids, in the development of metabolic syndrome. Dietary functional lipids suppressed the accumulation of abdominal adipose tissue and lipids in the liver and serum, and alleviated hypertension and type 2 diabetes through transcriptional regulation of lipid and glucose metabolism. In particular, the role of functional lipids as dietary adiponectin inducers (dietary insulin sensitizers) deserves attention as a means of alleviating metabolic syndrome by dietary manipulation.

Key words: metabolic syndrome, adipocytokine, adiponectin, obese model animals, functional lipids

* Corresponding author (E-mail : knagao@cc.saga-u.ac.jp)

¹ Laboratory of Nutrition Biochemistry, Department of Applied Biochemistry and Food Science, Saga University, Saga 840-8502, Japan