<総説>

機能性脂質のメタボリックシンドローム予防作用

柳田晃良*

西九州大学・健康栄養学部

〒845-8585 神崎市神崎町尾崎 3340

Tel&FAX:0952-34-9340, Email:yanagitt@gmail.com

キーワード: 機能性脂質、リン脂質、メタボリックシンドローム、アディポネクチン、脂質代謝

Functional lipids and the prevention of metabolic syndromes

Teruyoshi Yanagita

Department of Health and Nutritional Sciences, Nishikyushu University

Emeritus Professor of Saga University, Japan and National Ancash University, Peru Republic

3340 Ozaki, Kanzaki-Cho, Kanzaki City, Saga 845-8585, Japan

Summary

The metabolic syndrome is a condition characterized by an array of factors including abdominal obesity, dyslipidemia, hypertension and impaired glucose metabolism. Since individuals with metabolic syndrome have a higher risk of morbidity and mortality of cardiovascular disease (CVD), compared with those without metabolic syndromes. Recently our studies provide evidence that dietary factors may improve metabolic syndrome. The current review will discuss the physiological functions and molecular actions of dietary bioactive lipids such as n-3 high unsaturated fatty acids (n-3HUFAs), phospholipids and conjugated fatty acids.

*佐賀大学名誉教授・客員教授

*ペリー共和国 ANCASH 大学名誉教授

*佐賀産学官機能性食品研究拠点・徐福フロンティアラボ長

The role of bioactive lipids on the prevention of metabolic syndrome and associated metabolic impairments, such as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and inflammation were also discussed. Dietary bioactive lipids suppress an accumulation of lipids in the liver, muscle and abdominal adipose tissues through the alteration of transcriptional factors involved in lipid and glucose metabolism and alleviate hypertension and insulin resistance via adiponectin induction.

Key words: phospholipids, CLA, metabolic syndrome, adiponectin, lipid metabolism

はじめに

世界保健機構 (WHO) は健やかな社会生活を過ごせる人生の長さを「健康長寿」と定義しており、それを阻む要因の一つに肥満症などメタボリックシンドローム (メタボ) がある。メタボの予防は個人の生活の質・QOL のみならず、30 数兆円を超える医療費の軽減に寄与する。我々の食事脂質は多様な栄養生理機能をもち生命活動にとって重要な成分であるが、近年のメタボリックシンドローム増加の一端に食事脂質の量や質 (成分) に責任があると考えられている。しかし、この数十年間は脂質摂取量に大きな変動はないにもかかわらず糖尿病などメタボリックシンドロームは依然として増加している。このことは、脂質成分あるいは他の因子が重要であることを示唆する。脂質の生理機能はその組成や構造で異なることが知られている。したがって、疾患予防・改善を考慮した機能性脂質の開発が期待される¹⁻⁸⁾。本稿では、メタボリックシンドロームと関連する肥満、脂肪肝、炎症などに対する高度不飽和脂肪酸、リン脂質、共役リノール酸 (CLA) などの機能性脂質に関して我々の知見を中心に概説する。

1. n-3 系高度不飽和脂肪酸 (n-3HUFAs)、DPA, THA の栄養生理機能⁹⁻¹⁵⁾

n-3HUFAs は必須脂肪酸の一種であり、EPA や DHA が脳や心臓機能や炎症の軽減など重要な機能を発揮する。ALA (18:3) は n-3 系 HUFAs の出発物質であり、生体内で EPA (20:5) → DPA (22:5) → THA (24:6) → DHA (22:6) に代謝される。n-3HUFAs の生理機能は主に EPA や DHA を中心に研究されている。我々も、EPA によるアポリポタンパク B100 分泌抑制作用や n-3 系 HUFAs の脂肪肝やメタボリックシンドローム改善作用を

報告している。

一方、魚介類や海草には DPA や THA の存在が知られているが、それらの生物活性に関する情報は少ない。最近、我々は DPA や THA の生理機能を知る目的で、各 n-3HUFAs の生物活性の違いを肥満糖尿病モデル動物 *db/db* マウスを用いて検討した。トリグリセリド (TAG) 型 EPA, DPA, DHA, または THA を添加 (1%) した各食餌を摂取 (等量) させた場合、TAG 型リノール酸対照食と比べて、各 n-3HUFAs 食は肝臓重量とトリグリセリド (TAG) およびコレステロール濃度を顕著に減少させた。n-3HUFAs の炭素数及び二重結合数が多いほど脂肪肝の改善作用は顕著であり、脂質代謝酵素の活性と mRNA 発現量の変動もこれを支持した。また、n-3HUFAs 投与は血中アディポネクチン濃度とその遺伝子発現量を増加させ、脂肪肝や肝障害マーカーを改善した。n-3HUFAs の有効性はヒト肝臓由来細胞 HepG2 細胞系でも再現できた。したがって、DPA の機能の程度は EPA と DHA の中間であり、THA 機能は DHA よりさらに強い生物活性を持つことが認められた。グリセロ脂質における n-3HUFAs の結合部位と生物活性との相関に興味を持たれているが、TAG での EPA および DHA の結合位置 (α 位、 β 位) は脂質代謝に影響することも認められている。

2. リン脂質の生理機能¹²⁻²⁰⁾

食事脂質は主にトリグリセリド (TAG) でありリン脂質は 5~10% 程度である。リン脂質の供給源は卵、ミルク、魚介類で 2-8 g である。食事リン脂質はトリグリセリドとは異なる栄養生理作用を示し、ホスファチジルコリン (PC) の肝機能改善作用、ホスファチジルセリン (PS) の脳機能改善作用、ホスファチジルエタノールアミンの血漿コレステロール低下作用が知られている。

我々はこれまで魚卵から抽出した n-3HUFAs 含有リン脂質が SREBP1c 発現抑制と PPAR δ 発現亢進、およびアディポネクチン増加をもたらし、メタボリックシンドロームを予防できることを報告している。アディポネクチンは肝臓や骨格筋の AMP-activated protein kinase と PPAR α の活性化を介して糖・脂質代謝改善作用をもつ脂肪細胞由来の生理活性物質である。

ホスファチジルイノシトール (PI) の生理作用として、PI はアディポネクチンを誘導剤であり、肥満・糖尿病ラットの非アルコール性脂肪性肝障害を改善することを見いだしている。次に、PC, PI および PS 機能の違いを評価するために、同じ脂肪酸組成をもつリン脂質を調製し、肥満、糖尿病、高脂血症および脂肪肝を発症する Zucker (*fa/fa*) ラットの疾病に及ぼす影響を比較した。その結果、各リン脂質摂取は体重変動、摂食量に影響しなかったが、TAG 食に比べて、PI 食で白色脂肪組織及び肝重量は低下し、肝臓 TAG とコレステロール濃度は顕著に減少した。また、PC 食及び PS 食でも低下傾向を示した。肝臓 TAG 低下には脂肪酸合成酵素 (FAS) 活性の抑制、コレステロール低下には胆汁酸合成律速酵素コレステロール 7 α 分解酵素の亢進が関与することも見いだされている。さらに、PI 食は炎症マーカーである TNF- α 、PAI-1 および MCP-1 発現量を低下させた。PI 食で糖・脂質代謝改善作用や TNF- α など炎症性サイトカインと拮抗作用をもつアディポネクチンの分泌量を増加させた。いずれのリン脂質食で血清コレステロール濃度の低下作用が見られた。一方、血清 TAG 濃度は PC 食、PS 食では低下したが、PI 食では上昇傾向を認めた。このことは、PI 食による脂肪肝の改善には血中 TAG 分泌の亢進が一部寄与することを示唆する。一方、PC 食では肝臓重量と肝臓 TAG 濃度が低下傾向を示す。

最近、コンカナバリン誘導により肝炎を発症したマウスへの食事リン脂質の作用を調べた結果、PI > PC の順に TNF α 、MCP1 量を減少させ、肝臓ヘルパー T 細胞 (CD4 陽性) 及びマクロファージ量も減少させる。しかし PS 食ではその作用は認められず、アディポネクチンは低下することから利用に当たって注意を要する。

3. CLA の生理機能²¹⁻³¹⁾

共役リノール酸は必須脂肪酸リノール酸の位置・幾何異性体である。CLA は反芻動物第一胃内に存在する嫌気性細菌のリノール酸イソメラーゼによる生体内水素添加経路により生成する。したがって、食品としての CLA の供給源は、反芻動物由来の乳製品あるいは獣肉類である。ヒトにおける 1 日あたりの CLA 摂取量は欧州では約 0.5~1.5 g/日、米では 0.2~0.3 g/日、日本では 0.2 g/日程度である。約 80 年前に同定されて

いた CLA の栄養生理学的な重要性が認識されたのは、1970 年後半 Pariza らが加熱調理した牛肉中の発癌抑制物質として再発見したことに始まる。癌細胞の種類や評価系の違い（動物、培養癌細胞）によって、生理活性の発揮される程度が 9*c*, 11*t*-CLA と 10*t*, 12*c*-CLA で異なる。作用機序に関しては、エイコサノイド産生及び免疫増強、アポトーシスの誘導、ガン遺伝子発現の抑制、酸化促進説などの関与が示唆されている。また、抗動脈硬化作用および抗肥満作用などが報告されている。

我々は CLA が OLETF 肥満ラットの内蔵脂肪量の減少させることを報告した。肝臓、血清および骨格筋中トリグリセリド量の低下も認められる。その作用機序としては、肝、筋肉、脂肪組織中での脂肪酸合成系の抑制と脂肪酸β酸化系の亢進を酵素活性および転写レベルで認め、その制御に核内転写因子ステロール調節因子結合タンパク質 (SREBP-1) が関与することを示唆した。また、エネルギー消費量や呼吸商 (RQ 値) の測定から、CLA には脂肪を燃焼させてエネルギー消費を増加することも観察される。さらに、肝臓からのアポリポタンパク B 100 含有リポタンパク質分泌低下作用はとくに 10*t*, 12*c*-CLA で強いことを認められている。これまでの知見を総合すると、CLA の体脂肪の低下機序として、脂肪細胞の脂質分解の亢進、脂肪酸酸化やエネルギー消費量の増加、脂肪細胞の増殖阻害、脂肪細胞サイズの低下、アポトーシスなどが推察されている。また、CLA の体脂肪低下作用に関して、欧米人では 3 ヶ月間 1.8~4.2 g/日摂取で体重、体脂肪または座位腹部厚径が有意に減少することが認められている。

高血圧症はメタボリックシンドロームの危険因子であるが、CLA が病態ラット（肥満や SHR ラット）の高血圧発症を予防することを見いだしている。その機序として、昇圧性アディポサイトカインであるアンジオテンシノーゲン、レプチンの産生抑制や、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の関与が示唆された。CLA はヒトでの高血圧症改善も報告されている。

おわりに

食事油脂のメタボリックシンドローム予防作用など保健機能に関して多く報告がある。紙面の都合で構造脂質やステロール類の機能は割愛したので他の成書¹⁻³⁾を参考

にされたい。21 世紀は予防医学・栄養学の時代である。豊かな健康長寿社会の実現のために機能性脂質の役割はますます大きくなるものと思われる。多くの研究者がこの分野に関心を持つことを期待する。

謝辞：本研究の多くは佐賀大学農学部生命機能科学科及び西九州大学健康栄養学部で行われた。研究に携わった永尾晃治（佐賀大）、井上菜穂（現東北大）、城内文吾（現九州大）、YM Wang（現 Chinese Ocean Univ.）、SM Rahman（現 Texas Tech Univ.）四元博晃（西九州大）らに感謝する。後藤直宏先生（東京海洋大）らご協力いただいた皆様に謝意を表する。

参考文献：

1. 「脂質栄養と健康」（編著者、宮澤陽夫、柳田晃良、藤本健四郎）建帛社、2006.
2. 「機能性脂質のフロンティア」（編者、佐藤清隆、柳田晃良、和田俊）CMC出版、2004.
3. 「脂肪の功罪と健康」河田照雄編、第2章 柳田晃良、永尾晃治、建帛社、2013.
4. 「Dietary Fats and Risk of Chronic Disease」ed. by YS. Huang, T. Yanagita, H. Knapp, AOCS press, USA, 2006.
5. Yanagita T., Nagao K., Functional lipids and the prevention of the metabolic syndrome. Asia Pac. J. Clin. Nutr., 17: 189-191, 2008.
6. Nagao K., Yanagita T., Bioactive lipids in metabolic syndrome, Prog. Lipid Res., 47: 127-146, 2008.
7. 柳田晃良、王玉明、食品油脂の特性と栄養生理機能、科学と工業、75: 44-52, 2001.
8. 柳田晃良、池田郁男、永尾晃治、機能性脂質、生物と化学、44: 563-568, 2006.
9. 柳田晃良、機能性脂質の研究と応用. Foodstyle21, 11: 31-33, 2007.
10. Ikeda I., JY. Cha, Y. Mameda, K. Oogami, K. Yamamoto, T. Yanagita, Effect of dietary alpha-linolenic, eicosapentaenoic, docosahexaenoic acids on hepatic lipogenesis and β -oxidation in rats, Biosci. Biotech. Biochem., 62: 675-680, 1998.
11. Buang Y, Wang YM, Cha JY, Nagao K, Yanagita T. Dietary phosphatidylcholine alleviates fatty liver induce by orotic acid. Nutrition, 21:867-73, 2005.
12. Gotoh N., K. Nagao, S. Onoda, B. Shirouchi, K. Furuya, T. Nagai, H. Mizobe, K. Ichioka, H. Watanabe, T. Yanagita, S. Wada, Effect of Three Kinds of Highly Purified n-3 Series Highly Unsaturated Fatty Acids on Lipid Metabolism in C57BL/KsJ-db/db Mice, J. Agric. Food Chem., 57: 11047-11054, 2009.
13. Nagao K., K. Nakamitsu, H. Ishida, K. Yoshinaga, T. Nagai, H. Mizobe, K. Kojima, T. Yanagita, F. Beppu, N. Goto, A Comparison of the lipid-lowering effects of four different n-3 highly unsaturated fatty acids in HepG2 cells, J. Oleo Sci., 63: 979-985, 2014.

14. Yoshinaga K., K. Sasaki, H. Watanabe, K. Nagao, N. Inoue, B. Shirouchi, T. Yanagita, T. Nagai, H. Mizobe, K. Kojima, F. Beppu, N. Gotoh, Differential effects of triacylglycerol positional isomers containing n-3 series highly unsaturated fatty acids on lipid metabolism in C57BL/6J mice, *J. Nutr. Biochem.*, 26: 57-63, 2015.
15. Liu X., Yo. Xue, T. Yanagita, & YM Wang et. al., Eicosapentaenoic acid-enriched phospholipid ameliorates insulin resistance and lipid metabolism in diet-induced-obese mice, *Lipids Health Dis.*, 12: 109 July, 2013.
16. Shirouchi B., K. Nagao, N. Inoue, T. Ohkubo, H. Hibino, T. Yanagita, Effect of dietary omega3-PC on obesity-related disorders in obese OLETF rats., *J. Agrc. Food Chem.*, 55: 7170-7176, 2007.
17. Shirouchi B., K. Nagao, N. Inoue, K. Furuya, S. Koga, H. Matsumoto, T. Yanagita, Dietary phosphatidylinositol prevents the development of nonalcoholic fatty liver disease in Zucker (fa/fa) rats, *J. Agrc. Food Chem.*, 56: 2375-2379, 2008.
18. Yanagita T., Nutritional functions of dietary phosphatidylinositol. INFORM, AOCS press, 14:64-66, 2003.
19. Inafuku M., K. Nagao, A. Inafuku, T. Yanagita,, N. Taira, T Toda, H. Oku, Dietary phosphatidylinositol protects C57BL/6 mice from concanavalin A-induced liver injury by modulating immune cell functions, *Mol. Nutr. Food Res.*, 57: 1671-1679, 2013.
20. Shirouchi B., K. Nagao, K. Furuya, M. Shiojiri, X. Liu, T. Yanagita, Physiological effects of dietary PIPS soybean-derived phospholipid in obese Zucker (fa/fa) rats. , *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 74: 2333-2335, 2010.
21. H. Yotsumoto, E. Hara, S. Naka, R. O. Adlof, E. A. Emken & T. Yanagita, 10trans,12cis-linoleic acid reduces apolipoprotein B100 secretion in HepG2 cells., *Food Res. International.*, 31: 403-409, 1999.
22. Rahman SM., YM. Wang, H. Yotsumoto, JY. Cha, S. Inoue, T. Yanagita, Effect of conjugated linoleic acid on serum leptin concentrations, body fat accumulation and beta-Oxidation of fatty acid in OLETF Rats. *Nutrition*, 17: 385-390, 2001.
23. Wang YM., SM. Rahman, K. Nagao, SY. Han, Y. Buang, JY. Cha, T. Yanagita, Conjugated linoleic acid reduces hepatic microsomal triacylglycerol transfer protein activity and hepatic triacylglycerol mass in obese rats., *J. Oleo Sci.*, 52: 129-134, 2003.
24. Nagao K., YM. Wang, N. Inoue, SY. Han, Y. Buang, T. Noda, N. Koda, H. Okamatsu, T. Yanagita, The 10trans,12cis isomer of conjugated linoleic acid promotes energy metabolism in OLETF rats., *Nutrition*, 19: 652-656, 2003.
25. Yanagita T., K. Nagao, N. Inoue, YM. Wang, in *Advances in Conjugated Linoleic Acid Research*, Vol. 3., Chapter: Conjugated linoleic acid in hypertension. ed. by M.P. Yurawecz, J.K.G. Kramer, et. al., AOCS press, USA, 2006.
26. Inoue N., K. Nagao, J. Hirata, YM. Wang, T. Yanagita, Conjugated linoleic acid prevents the development of essential hypertension in spontaneously hypertensive rats., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 323: 679-684, 2004.
27. Arao K., YM. Wang, N. Inoue, J. Hirata, JY. Cha, K. Nagao, T. Yanagita, Dietary effect of pomegranate seed oil rich in 9cis,11trans,13cis conjugated linolenic acid on lipid metabolism in obese, hyperlipidemic OLETF Rats., *Lipids Health Dis.*, 3: 24, 2004.
28. Shiraishi R., R. Iwakiri, T. Fujise, T. Kuroki, T. Kakimoto, T. Takashima, Y. Sakata, S. Tsunada, Y. Nakashima, T. Yanagita, K. Fujimoto J., Conjugated linoleic acid suppresses colon carcinogenesis in azoxymethane-pretreated rats with long-term feeding of diet containing beef tallow, *Gastroenterol.*, 45: 625-635, 2010.

29. Koba K., T. Yanagita, Health Benefits of Conjugated Linoleic Acid, *Obesity Research & Clinical Practice*, Elsevier, Nov-Dec; 8(6):e 525-32, 2014.
30. 柳田晃良, 永尾晃治, 共役リノール酸の抗肥満・抗高脂血症作用とその機序、*肥満研究*, 9 : 194-196, 2003.
31. 柳田晃良, 永尾晃治, 共役リノール酸の臨床的課題. *The Lipid*, 20: 78-81, 2009.