

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目： 若手研究(B)
 研究期間： 2008～2009
 課題番号：20700555
 研究課題名（和文） 栄養感知システムを介した新たな肥満予防に対する分子基盤の解明
 研究課題名（英文） Elucidation of new molecular basis for prevention of obesity through the systems of nutritional sensor
 研究代表者
 新井 英一 (ARAI HIDEKAZU)
 静岡県立大学・食品栄養科学部・准教授
 研究者番号：60325256

研究成果の概要：

本研究では、高脂肪食摂取時におけるキシリトールの脂質代謝および内臓脂肪蓄積に対する効果について検討した。キシリトールを摂取したラットは、内臓脂肪蓄積の軽減および血清脂質値が低値を示した。脂肪組織では、脂肪細胞の小型化に寄与する遺伝子発現の増加を示し、肝臓では、脂肪酸酸化に寄与する遺伝子の発現が上昇していた。以上より、キシリトールは、肥満やメタボリックシンドロームの予防および治療に有用である可能性が示唆された。しかしながら、詳細な作用機序は不明であることから更なる検討が必要と考えられる。

Here we investigated the effects of dietary xylitol on lipid metabolism and visceral fat accumulation in rats fed a high-fat diet. Visceral fat mass and plasma lipid concentrations were significantly lower in xylitol-fed rats than those in HFD rats. Gene expression levels of PPAR γ , adiponectin and lipolysis enzymes in the adipose tissue of rats in the xylitol group were significantly higher. Furthermore, the expression levels of fatty acid oxidation-related genes in the liver of xylitol-fed rats were significantly higher than those of HFD rats. In conclusion, intake of xylitol may be beneficial in preventing the development of obesity and metabolic abnormalities. However, the mechanism of prevention for the fat accumulation by the xylitol intake is unknown.

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野： 総合領域

科研費の分科・細目： 健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：生活習慣病

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームは、長期にわたる食生活の影響により生体での栄養素の恒常性が破綻することで発症し、心血管障害へと進展することから、その治療や予防が重要である。近年、数多くの食品成分が生活習慣病の予防や治療に有効であることが報告されている。これまでに研究代表者は、内臓脂肪蓄積を軽減できる成分に注目し、研究を進行してきた。中でも糖質の主な成分としてパラチノースおよびキシリトールを、脂質成分としてオレイン酸を配合した食後高血糖を抑制する組み合わせ食品が、エネルギー制限ではなく、適切（十分）なエネルギーを確保した中で、糖尿病および肥満者において、食後高血糖およびインスリン過剰分泌を抑制し、ラットへの長期投与では、脂肪蓄積の抑制、膵臓の保護作用が観察され、代謝を改善することを報告してきた。

中でも、本食品の有効成分の1つであるキシリトールの相互作用すなわち体脂肪蓄積に対する効果は不明である。キシリトールは齲歯の予防に数多くの報告があり、嗜好品に甘味料として利用されており、近年摂取量が增大している。これまでの報告では、培養肝細胞の研究において、キシリトールの代謝産物であるキシロース 5 リン酸が、脂肪合成に関与する酵素の遺伝子発現を上昇させ、脂肪合成を促進させることが報告されている。一方で、我々の成績において、ラットの長期投与によるキシリトールとパラチノースとの相互作用効果は、パラチノース単独投与に比して、内臓脂肪の軽減効果を増強することを明らかにしている。すなわち、*in vivo* の作用は *in vitro* の作用とは異なるキシリトールの生体におよぼす新たな生理機能を有することが示唆された。

2. 研究の目的

キシリトールが糖・エネルギー代謝調節シグナルのレギュレーターとして、さらに健康長寿に関わる機能性成分として作用し、生体内での栄養素代謝の恒常性維持、生活習慣病の予防に発展できると考えられる。

そこで本研究では、第一にキシリトール単独投与における内臓脂肪蓄積に対する効果について検討すること、第二にキシリトールのシグナルを伝達する分子の実態を明らかにすること、第三に、それらの効果が、ヒトに対してどのような作用を有するかを評価することを目的とする。

3. 研究の方法

①キシリトール投与における内臓脂肪蓄積抑制効果の解明

キシリトール単独投与における内臓脂肪蓄積抑制効果を評価するために、生活習慣病発症を想定した高脂肪食にキシリトールを添加した餌を作成し、長期間（8-12週間）の投与効果について、ラットを用いて評価を行う。内臓脂肪組織での脂肪細胞分化に関わる遺伝子およびアディポカインや脂肪酸代謝調節に関わる遺伝子の発現についてリアルタイムPCR法を用いて定量的および網羅的な解析する。また、エネルギー代謝や栄養素の恒常性維持に関与する褐色脂肪組織や肝臓において、糖・脂質代謝に関与する遺伝子発現について検討する。

②キシリトールの熱産生効果に対する作用メカニズムの解明

キシリトールがメントールやカプサイシンと類似した受容体（TRP）ファミリーを有する可能性が考えられる。TRPファミリーは細胞内カルシウムを変化させるシグナル分子であることが知られている。そこで既に構築されているTRP強制発現させた培養細胞を用いて、キシリトール添加による、細胞内カルシウムイオン濃度を測定する手法を用いて、キシリトールが種々のTRP受容体にシグナル伝達および活性を示すかについて評価を行う。

③ヒト試験による、キシリトールの熱産生増強効果についての解析

動物にて検証したキシリトールの熱産生（エネルギー代謝）増強作用については、最終的にヒトで同様の現象が見られるかどうかを検証する必要がある。これまでに我々は、ヒト試験にて間接熱量計を用いた熱産生および脂質燃焼効果について報告してきた。そこで、その方法を利用して、キシリトール負荷食を健常人（ボランティア）に投与し、キシリトール投与におけるエネルギー消費および脂質酸化量をリアルタイムに計測を行う。

4. 研究成果

①キシリトール投与における内臓脂肪蓄積抑制効果の解明

高脂肪食摂取時にキシリトールを添加した結果、内臓脂肪の蓄積の減少および血中のTG、T-Choの値が減少した。これらの効果が生体で如何なる影響に起因するかを検討するために、肝臓、白色脂肪組織、褐色脂肪細胞での遺伝子の発現について検討した。肝臓において、キシリトール摂取群は脂肪酸燃焼

系酵素の遺伝子発現を誘導する転写因子である PPAR α 遺伝子およびその下流に存在する ACO 遺伝子の発現量を増強した。脂肪組織において、キシリトール投与群は、内臓脂肪の蓄積軽減および細胞の小型化を示した。さらに、肝臓での脂肪酸酸化のための基質の供給に寄与する HSL 遺伝子の発現上昇、脂肪細胞の小型を誘導する PPAR γ 遺伝子およびアディポネクチン遺伝子の発現量が亢進していた (図 1)。アディポネクチンは肝臓での脂肪酸酸化の亢進を誘導することが報告されていることから、その関与の可能性が考えられた。また、褐色脂肪細胞において、キシリトール投与群は熱産生に寄与する脱共役タンパクである UCP1 遺伝子およびミトコンドリアの生合成を調節する T-fam 遺伝子の発現が亢進していた。

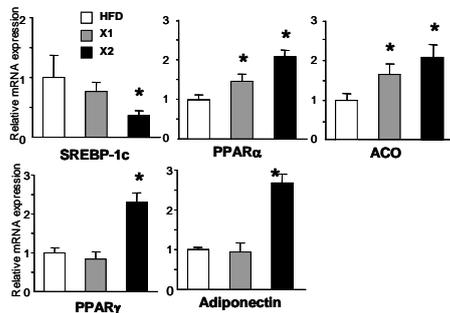


図 1 肝臓および脂肪組織におけるキシリトール投与後の脂質代謝関連遺伝子の発現

②キシリトールの熱産生効果に対する作用メカニズムの解明

カプサイシンの受容体として知られている TRPV1、アリルイソチオシアネートの受容体である TRPA1、近年報告されたメントールの受容体である TRPM8 が報告されている。キシリトールが温冷受容器に作用し、内臓脂肪蓄積抑制を誘導しているかについて着目し、Ca-Fura2 イメージングを用いて評価を行った。しかしながら、キシリトールは上記の 3 受容器に反応は観察されなかった (図 2)。今後は、他の受容体との関連性および最近注目を集めている甘味受容体 (TR) などに反応が見られるについて検討を行う。

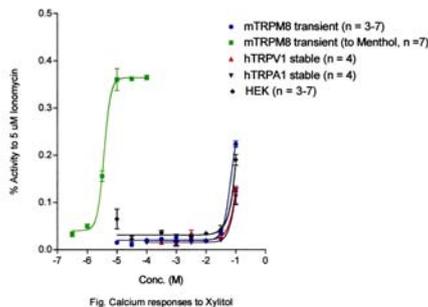


図 2 種々の温冷受容器に対するキシリトール添加の及ぼす効果

③ヒト試験による、キシリトールの熱産生増強効果についての解析

動物へのキシリトール摂取による熱産生および基質燃焼の増強効果について、ヒトで同様の効果が観察されるかを検証することを目的とし、間接熱量計を用いた熱産生および脂質燃焼効果について検討を行った。健康人を対象とし、キシリトールを 10g 含んだ飲料水を投与し、エネルギー消費および脂質酸化量をリアルタイムに計測した結果、投与後 15 分後に、脂質酸化量が僅かに上昇することが観察された。また興味深いことにその効果は 3~5 分間程度持続していた。濃度依存性などを検討する必要があるが、ヒトに対してキシリトールの投与量を増やすことが難しいため、今後の検討課題として、その対応策および他の成分との組み合わせ効果について評価を行う必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

現在投稿中

〔学会発表〕(計 2 件)

Arai H., Amo K., Uebanso T., Fukaya M., Yamamoto M., Koganei M., Sasaki H., Yamamoto H., Taketani Y., Takeda E.: Effects of Long-term Intake of Xylitol on Visceral Fat Accumulation in Rats Fed High Fat Diet.

15th International Congress of Dietetics, (横浜) 2008 年 9 月 8-11 日

佐久間理英、勝田沙耶香、小林加奈、松田千晶、松浦基、新井英一：健康者の代謝変化を反映する指標および要因の検討

日本病態栄養学会第 13 回学術集会 (京都) 2010 年 1 月 9-10 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新井 英一 (ARAI HIDEKAZU) 准教授
研究者番号：60325256

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし