

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 16 日現在

機関番号：32415

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22580143

研究課題名（和文）食品成分の相互作用による肝臓脂肪酸代謝制御

研究課題名（英文）Interrelated effects of dietary factors on hepatic fatty acid metabolism

研究代表者

井手 隆（IDE TAKASHI）

十文字学園女子大学・人間生活学部・食物栄養学科・教授

研究者番号：20127971

研究成果の概要（和文）：複数の機能成分の摂取が脂質代謝に与える相互作用をラットを用いた動物実験で検討した。①魚油は低摂取レベルでセサミンの肝臓脂肪酸酸化上昇作用を増強した。②セサミンと $\alpha$ -リポ酸は相加的に肝臓脂肪酸合成を抑制したが、後者はセサミンの肝臓カルニチン濃度上昇作用を抑制した。③セサミンと大豆リン脂質は相加的に肝臓脂肪酸合成を抑制した。また、後者はセサミンの肝臓カルニチン濃度上昇作用を増強した。

研究成果の概要（英文）：Combined effects of different food factors affecting lipid metabolism were evaluated using rats as experimental animals. ①Low dietary levels of fish oil enhanced physiological activity of sesamin to increase hepatic fatty acid oxidation. ②Dietary sesamin and  $\alpha$ -lipoic acid reduced hepatic lipogenesis in an additive fashion. However,  $\alpha$ -lipoic acid antagonized the stimulating effect of sesamin of fatty acid oxidation through reductions in t carnitine concentration in the liver. ③Dietary sesamin and soybean phospholipid reduced hepatic lipogenesis in an additive fashion. Moreover, soybean phospholipid enhanced the stimulating effect of sesamin of fatty acid oxidation through the increase in carnitine concentration in the liver.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：食品機能、脂質代謝、脂肪酸合成、脂肪酸酸化、遺伝子発現

## 1. 研究開始当初の背景

肝臓ミトコンドリアとペルオキシゾームには脂肪酸を 2 炭素ユニット（アセチル-CoA）に分解する代謝系（脂肪酸酸化系）が存在し、一方細胞質にはアセチル-CoA から脂肪酸を合成する経路（脂肪酸合成系）が存在する。両代謝系の変化はトリアシルグリセ

ロール合成の変化を介してリポたんぱく質の合成・分泌に影響を与え血清脂質濃度を変化させる。従って、両代謝系を適切に制御することは血清脂質濃度低下や肥満抑制を引き起こし、ひいては脳血管障害、心臓疾患などの生活習慣病の予防に有効と期待される。これら代謝系は異なった転写因子によって

独立に制御されている。すなわち、脂肪酸合成系では主に SREBP-1 がまた脂肪酸酸化系では PPAR $\alpha$  が転写因子として機能し、これら代謝系を構成する酵素の発現を制御している。肝臓脂肪酸酸化の上昇と脂肪酸合成の抑制は血清脂質濃度低下や肥満およびこれらに起因する種々の生活習慣病の予防・治療に有効であると考えられる。今までに我々は数多くの食品因子が両代謝系に影響し、脂質代謝改善作用を発揮することを示した。

## 2. 研究の目的

今までに種々の食品成分が肝臓の脂質代謝系を変化させ、血清脂質濃度低下や肥満抑制などを引き起こすことを明らかにしてきた。しかし、実際の食生活では種々の食品を摂取し、従って種々の機能性成分を同時摂取している。しかし、機能性成分の組み合わせが生体にどのような影響を与えるかについてはほとんど知見がない。申請者は、機能性成分の組み合わせが脂質代謝に与える影響を解析し、n-3 脂肪酸とリグナン、フィトールおよび共役リノール酸の組み合わせが脂質代謝に特異的な影響を与え、優れた生理効果を発揮することを明らかにした。本研究はこのような既往の知見に基づき、優れた機能性を発揮する食品成分の組み合わせに対する規則性、法則性を明らかにし、よって生活習慣病を予防する食生活への指針の提示と新規機能性食品の開発に資する。

## 3. 研究の方法

(1) 魚油は食餌への低レベルの添加でセサミンの脂肪酸酸化活性上昇作用を増強する：ゴマに含まれるセサミンはラット肝臓の脂肪酸酸化活性を増加させる。我々は前に n-3 脂肪酸に富む魚油を 8% レベルで飼料に添加するとセサミンの脂肪酸酸化促進作用を増加させることを示した。この実験ではより低い食餌レベルの魚油でセサミンの肝臓脂肪酸酸化活性上昇作用が発揮されるかどうかを検討した。SD ラットを 6 群 (各群 7 匹) に分け、魚油を 0, 1.5 あるいは 3% 含むセサミン添加食 (0.2%) あるいは無添加食を 15 日間与えた後屠殺し、肝臓の脂肪酸酸化系酵素の活性と遺伝子発現量を測定した。

(2) セサミンと  $\alpha$ -リポ酸がラット肝臓の脂肪酸代謝に与える相互作用：セサミンはラット肝臓の脂肪酸合成を抑制し、反対に脂肪酸酸化活性を増加させる。また、 $\alpha$ -リポ酸は肝臓の脂肪酸合成を低下させることが知られている。このような代謝変化がセサミンとリポ酸の脂質低下作用の原因と思われる。この両者の組み合わせ摂取は個々の成分を単独に摂取した場合以上に優れた脂質代謝改善機能を発揮すると期待される。そこで、両者の組み合わせ効果について動物実験で検討

した。SD ラットを 4 群 (各群 7 匹) に分け、0 あるいは 0.2% のセサミンを含む 0.25%  $\alpha$ -リポ酸添加食あるいは無添加食を 15 日間与えた後屠殺し、肝臓の脂肪酸代謝系酵素の活性と遺伝子発現量および種々脂質代謝パラメーターを測定した。

(3) セサミンと大豆リン脂質がラット肝臓の脂肪酸代謝に与える相互作用：ゴマリグナンであるセサミンはラット肝臓の脂肪酸酸化を上昇させ、反対に脂肪酸合成を低下させる。また、大豆に含まれるリン脂質は脂肪酸合成抑制作用を持つ。24 年度は、セサミンと大豆リン脂質の組み合わせがラット肝臓の脂肪酸代謝と血清脂質濃度に与える影響を調べた。SD 系雄ラットを 4 群に分けて対照食および 5% の大豆リン脂質、0.2% のセサミンあるいは、両者を含む飼料を 21 日間与えた後屠殺し、肝臓の脂肪酸代謝系酵素の活性と遺伝子発現量および種々脂質代謝パラメーターを測定した。

## 4. 研究成果

(1) 魚油は食餌への低レベルの添加でセサミンの脂肪酸酸化活性上昇作用を増強する：セサミン無添加食群において 1.5% および 3.0% の魚油の飼料への添加は脂肪酸酸化系酵素の活性を増加させた。セサミンは魚油無添加食、添加食摂取ラットいずれでも活性値を増加させた (Fig. 1)。しかし、多くの酵素の活性でセサミンによる増加の程度は魚油添加食で無添加食よりはるかに大きかった。セサミンと魚油両者を含む飼料の投与は様々なペルオキシゾーム酵素の mRNA 量を相乗的に増加させた。しかし、ミトコンドリア酵素の mRNA 量にはそのような効果が認められなかった。この相乗的上昇の程度は 1.5% および 3.0% 魚油飼料群で差は認められず、また以前 8% 魚油添加食で観察されたものとも同じ程度と思われた。すなわち、魚油はヒトが日常生活で摂取するレベルでセサミンの脂肪酸酸化活性上昇作用を高める効果があることが推察された。

(2) セサミンと  $\alpha$ -リポ酸がラット肝臓の脂肪酸代謝に与える相互作用：セサミンと  $\alpha$ -リポ酸は血清脂質濃度を低下させ、両者を組み合わせると相加的なさらなる低下が認められた。両者は肝臓のトリアシルグリセロール濃度を低下させたが、低下効果はセサミンと比較し  $\alpha$ -リポ酸で大きかった。また、両者の組み合わせは必ずしも、肝臓トリアシルグリセロール濃度低下には有効ではなかった。セサミンと  $\alpha$ -リポ酸を同時添加した飼料は脂肪酸合成系の酵素の活性 (Fig. 2) と遺伝子発現を相加的に減少させた。セサミンは脂肪酸酸化系酵素の活性・遺伝子発現を増加させたが、 $\alpha$ -リポ酸はいくつかの脂肪酸酸化系酵素の活性低下およびカルニチン濃

度低下を引き起こすので、セサミンの脂肪酸酸化促進効果を抑制すると判断された。α-リポ酸のカルニチン濃度低下作用はカルニチン輸送体の発現低下とカルニチン合成の抑制に基づくと考えられた (Fig. 3)。このような、代謝変化がセサミンとα-リポ酸同時摂取により肝臓トリアシルグリセロール濃度が大きく低下しない原因であると推察された。

(3) セサミンと大豆リン脂質がラット肝臓の脂肪酸代謝に与える相互作用: SD系雄ラットを4群に分け対照食および5%の大豆リン脂質、0.2%のセサミンあるいは、両者を含む飼料を21日間与えた。セサミンと大豆リン脂質は血清脂質濃度を低下させた (Fig. 4)。トリアシルグリセロール濃度にはセサミン+大豆リン脂質飼料群で著しい低下が見られた。また、血清β-ヒドロキシ酪酸濃度はセサミン、セサミン+大豆リン脂質の両群で増加し、後者で増加量が大きかった。セサミンと大豆リン脂質は多くの肝臓脂肪酸合成系酵素の活性を低下させ、両者を組み合わせた群で最低値を示した (Fig. 5)。同様にセサミンと大豆リン脂質は各種脂肪酸合成系酵素の mRNA 量を減少させ、両者を組み合わせた群で最低値を示した。セサミンは肝臓の各種脂肪酸酸化系酵素の活性を上昇させた。多くの脂肪酸酸化系酵素の活性に大豆リン脂質の影響は Fig. 5 セサミンと大豆リン脂質がラット肝臓の脂肪酸合成系酵素の活性に与える相互作用は認められなかったが、3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素の活性のみセサミンと大豆リン脂質両者で増加し、セサミン+大豆リン脂質添加群で最高値を示した。セサミンはペルオキシゾームとミトコンドリアの各種脂肪酸酸化系酵素の mRNA 量を増加させたが、大豆リン脂質にはそのような効果はなかった。カルニチン輸送体の遺伝子発現量と肝臓カルニチン濃度はセサミン、セサミン+大豆リン脂質の両群で増加し、後者で増加量が大きかった。しかし、カルニチン合成系酵素の mRNA 量には全群で差がなかった (Fig. 6)。以上の結果より、大豆リン脂質とセサミンの組み合わせによる強い脂質低下作用は主に脂肪酸合成系酵素の活性低下に基づくと思われるが、脂肪酸酸化の増加も関与する可能性もあると推察された。

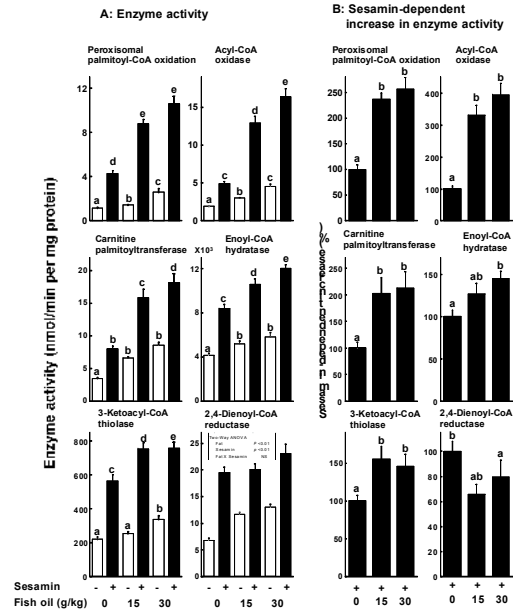


Fig. 1 セサミンと魚油が脂肪酸酸化系酵素の活性に与える相互作用

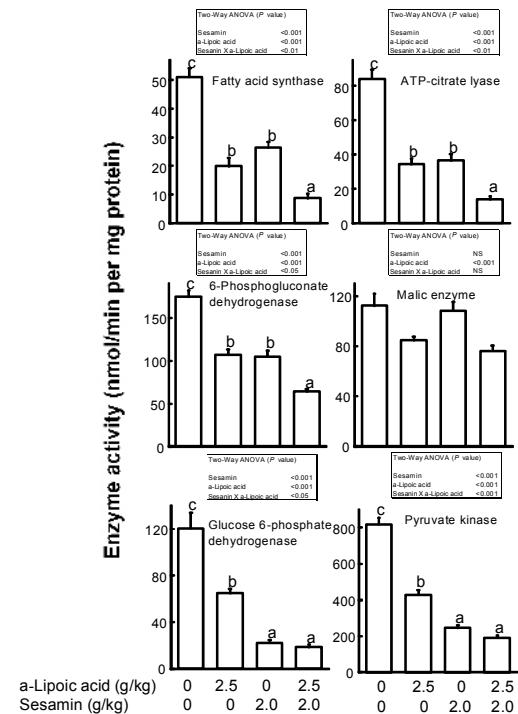


Fig. 2 セサミンとα-リポ酸がラット肝臓の脂肪酸合成系酵素の活性に与える相互作用

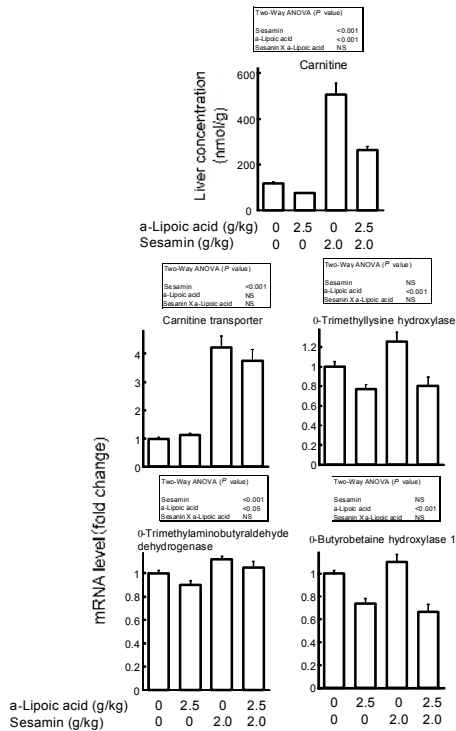


Fig. 3 セサミンと $\alpha$ -リポ酸がラット肝臓のカルニチン濃度とカルニチン輸送体およびカルニチン合成系酵素の mRNA 量に与える相互作用

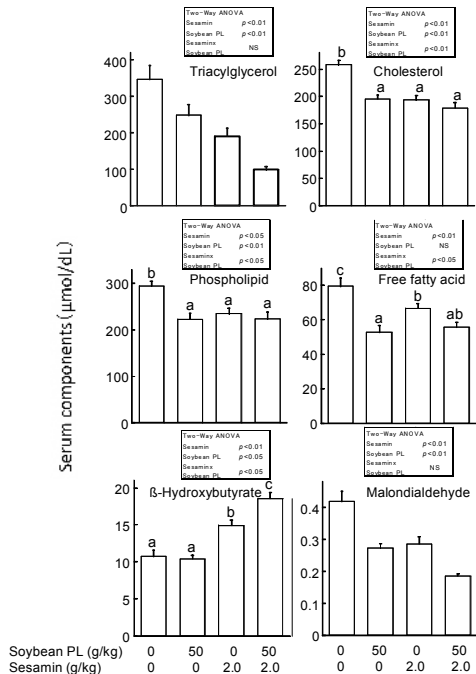


Fig. 4 セサミンと大豆リン脂質が血清の脂質、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸およびマロンジアルデヒド濃度に与える相互作用

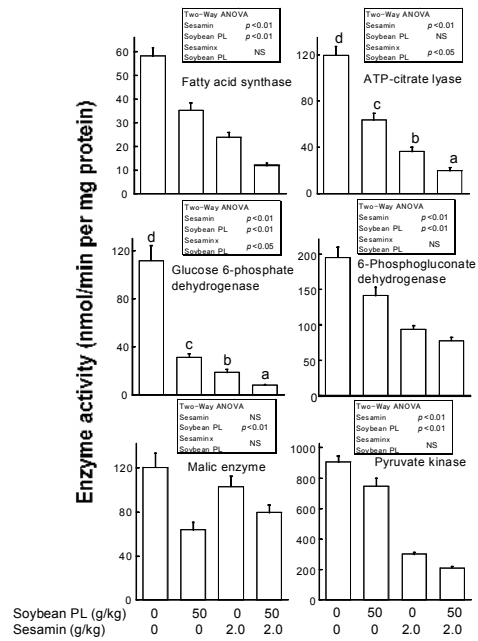


Fig. 5 セサミンと大豆リン脂質がラット肝臓の脂肪酸合成系酵素の活性に与える相互作用

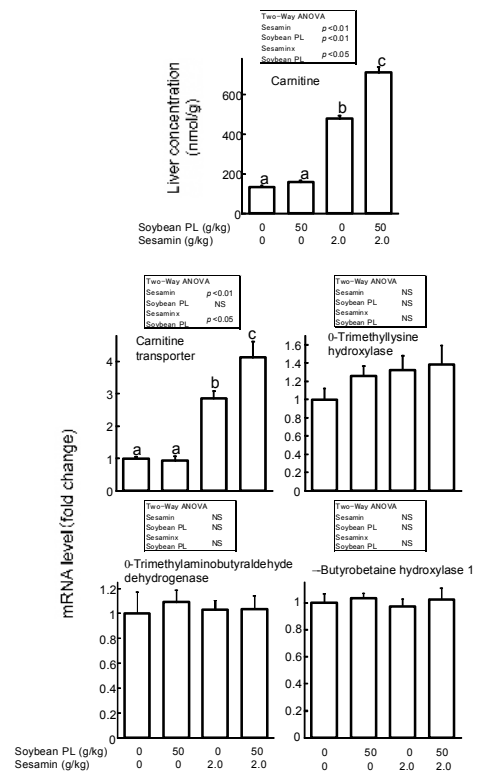


Fig. 6 セサミンと大豆リン脂質がラット肝臓のカルニチン濃度とカルニチン輸送体およびカルニチン合成系酵素の mRNA 量に与える相互作用

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Ide T, Azechi A, Kitade S, Kunimatsu Y, Suzuki N, Nakajima C. Combined effect of sesamin and  $\alpha$ -lipoic acid on hepatic fatty acid metabolism in rats. *Eur J Nutr*. 2013;52(3):1015-27. 査読有、DOI: 10.1007/s00394-012-0408-3
- ② Ide T, Azechi A, Suzuki N, Kunimatsu Y, Nakajima C, Kitade S. Effects of dietary  $\alpha$ -lipoic acid enantiomers on hepatic fatty acid metabolism in rats. *J Funct Foods*. 2013;5(1):71-9. 査読有、DOI: 10.1016/j.jff.2012.08.005
- ③ 井手隆, ポリフェノールの有効性の評価—動物実験の役割, 日本ポリフェノール学会誌. 2012;1: 33-45. 査読なし
- ④ Ide T. Fish oil at low dietary levels enhances physiological activity of sesamin to increase hepatic fatty acid oxidation in rats. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;51(3):241-7. 査読有、DOI: 10.3164/jcfn.12-38.
- ⑤ Ide T, Ono Y, Kawashima H, Kiso Y. Interrelated effects of dihomo- $\gamma$ -linolenic and arachidonic acids, and sesamin on hepatic fatty acid synthesis and oxidation in rats. *Br J Nutr*. 2012; 108(11):1980-93. 査読有、DOI: 10.1017/S0007114512000141.
- ⑥ Tseye-Oidov O, Mikami I, Watanabe, J, Tsushida T, Demberel B, Kimura T, Ide T. Antioxidant capacities and total quercetin content of several species of polygonaceae in Mongolia. *Food Sci Technol Res*. 2010;16(2), 169-74. 査読有、DOI: 10.3136/fstr.16.169
- ⑦ Ide T. Enzymatic-HPLC method to analyze D-3-hydroxybutyric acid in rat serum. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74(8):1578-82. 査読有、DOI: 10.1271/bbb.100167.

[学会発表] (計 5 件)

- ① 井手隆, 第 64 回日本栄養・食糧学会大会、要旨集 p.184、井手隆、 $\alpha$ -リポ酸によるラット肝臓の薬物代謝関連遺伝子発現変化—DNA マイクロアレイによる解析、2010 年 5 月 23 日、アスティとくしま、徳島市
- ② 井手隆、ポリフェノールの有効性の評価：動物実験の役割、第 4 回日本ポリフェノール学会年次大会、2010 年 8 月 6 日、十文字学園女子大学 (新座市)
- ③ 井手隆、有田安那、佐々木菜穂： $\alpha$ -リポ酸とセサミンによるラット肝臓の脂肪酸代

謝の制御、第 65 回日本栄養・食糧学会大会講要 p.250、2011 年 5 月 14 日、お茶の水女子大、東京

- ④ 北出清夏、畦地彩奈、岡根なつみ、井手隆。  $\alpha$ -リポ酸異性体の脂質代謝調節機能。第 66 回日本栄養・食糧学会講要 p.125、2012 年 5 月 19 日、東北大学、仙台
- ⑤ 鈴木菜津子、國松瑤子、中島千尋、井手隆。高リグナンゴマの脂質代謝調節機能。第 66 回日本栄養・食糧学会講要 p.126、2012 年 5 月 19 日、東北大学、仙台

## 6. 研究組織

研究代表者

井手 隆 (IDE TAKASHI)

十文字学園女子大学・人間生活学部・食物栄養学科・教授

研究者番号：20127971