

## 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 3 月 31 日現在

機関番号：32508

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500757

研究課題名（和文）メタボリックシンドローム予防食品成分の評価法の確立とその応用

研究課題名（英文）Evaluation and application of food components, which prevent metabolic syndrome

## 研究代表者

小城 勝相（KOJO SHOSUKE）

放送大学・教養学部・教授

研究者番号：10108988

研究成果の概要（和文）：メタボリックシンドロームでは脂質代謝が重要であり、特にセラミドが重要な役割をもつことがわかった。シークワーシャーに含まれるノビレチンという物質が脂質代謝異常に関与するタンパク質の発現に影響を与え、メタボリックシンドロームを予防する可能性を見出したが、今後はこのような脂質代謝に影響を与える食品成分が重要であることがわかった。

研究成果の概要（英文）：In the development of metabolic syndrome, lipid metabolism plays a key role. Especially we demonstrated an important role of ceramide. Nobiletin found in *Citrus depressa* of the citrus caused favorable effect on lipid metabolism to prevent metabolic syndrome in rats. In future it is important to find such food factors, which affect lipid metabolism.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：酸化ストレス、糖尿病、動脈硬化、生活習慣病、セラミド

## 1. 研究開始当初の背景

動脈硬化、糖尿病のような生活習慣病は現代日本における最も重要な病気である。特にメタボリックシンドロームは動脈硬化を促進するため、注目を集めている。これらを予防するためには生活習慣の中でも食習慣の改善が最も重要である。近年、食品成分の中には多くの機能性を持つものがあることが

明らかにされ、生活習慣病との関係では、抗酸化作用に多くの注目が集まっていたが、実際に意味があるのかどうか、また新たな食品成分の機能についても注目が集まっていた。

## 2. 研究の目的

食品の抗酸化作用は実際に意味があるの

か、生活習慣病を予防する食品成分が持つ機能はどのようなものなのかを検討することが目的であるが、その前に、生活習慣病の真の原因が何であるのか、酸化ストレスで何が起こるのかを明らかにしていく必要がある。これらを明らかにすることが本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

ヒトに応用するために最も近い実験系として、ラットやマウスを用いる動物実験を主に行った。

### 4. 研究成果

(1) 酸化ストレスの指標に関する研究の一環として、ラット肝臓の70%を虚血・再灌流したときの酸化ストレスの評価を行った。虚血肝の方が非虚血肝に比べて、ビタミンCやEの減少が有意に大きく、MAPKの発現においてもJNKのような細胞死を起こすタンパク質の活性化が見られた。この研究は、*Biosci. Biotechnol. Biochem.*, (査読有) 74, 979-983 (2010)に発表した。

(2) 柑橘類であるシークワーシャーに含まれるノビレチンというフラボノイドが脂質代謝異常に関与するタンパク質の発現に影響を与えること、ひいてはメタボリックシンドローム予防効果があることを動物実験で見出し、*J. Health Sci.*, (査読有) 56, 705-711 (2010)に報告した。

(3) 酸化ストレスの研究において我々は長年四塩化炭素による肝炎をモデル病態として用いてきた。酸化ストレスの評価法としては肝臓中のビタミンCが最も優れていることをすでに報告しているが、酸化ストレスが肝臓に起こす影響についてはまだよくわかっていない。四塩化炭素による酸化ストレスの増悪機構としてシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) が関与することを特異的阻害剤を用いることにより証明した。この研究は、*Biol. Pharm. Bull.*, (査読有) 33, 707-709 (2010)に発表した。

(4) 酸化ストレスや動脈硬化において、細胞死を引き起こすセラミドという脂質が増加することを既に我々は明らかにしているが、セラミド代謝の中でスフィンゴシンキナーゼという酵素を過剰発現させたマウスにおいて心臓の線維化に活性酸素が関与することを証明した。この研究は *Cardiovasc. Res.*, (査読有) 85, 484-493 (2010)に発表した。

(5) これまで動脈硬化の危険因子としてセラ

ミドが重要であることを明らかにしてきたが、今回はストレプトゾトシンで糖尿病にしたラットの血漿では分泌型スフィンゴミエリナーゼ活性が増加し、やはりセラミドが増加することを明らかにした。同時に腎臓でもセラミドが増加した。糖尿病性腎症においてもアポトーシスを起こすセラミドが重要であると考えられる。この研究は *Med. Chem. Commun.*, (査読有) 2, 536-541 (2011)に発表した。

(6) 食品成分の抗酸化作用については従来、培養細胞を用いて多くの研究が行われているが、これらの研究には致命的な欠陥がある。これらの研究が酸素濃度 150mmHg と高い空気中で行われているためである。抗酸化剤は還元剤であり、高酸素濃度下では酸素を還元して過酸化水素を生成する。酸素濃度が空気中の1/100以下の生体内では、そのようなことはない。抗酸化剤がガン細胞の細胞死を起こすというのはほとんど全てこの過酸化水素によるものである。また、抗酸化物質のほとんどは生体異物であり、ほとんど吸収されないか、されても迅速に代謝されるため生体内の濃度は1・Mのオーダーであり、生理的なビタミンCやEに遠く及ばない。以上から抗酸化剤としての食品成分は無意味であると考えられる。この研究は *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (査読有)、109, No. 30, E2028 (Letter to the Editor, On-line only), doi: 10.1073/pnas.1205916109 (2012)に発表した。

(7) 我々は長年、酸化ストレスに関する研究を四塩化炭素中毒をモデルとして行ってきた。四塩化炭素は投与後1.5時間で肝臓での濃度は最高になり、その後急速に消失するにもかかわらず、48時間まで肝臓の壊死は拡大する。もし四塩化炭素による障害が四塩化炭素から発生するトリクロロメチルラジカルによるものであれば、その発生はすぐにやむことから、なぜ長期間にわたって細胞死が継続するのか謎であった。以前からラジカル反応によって Kupffer 細胞が活性化され、Kupffer 細胞から放出されるサイトカイン類によって炎症が持続するという説がある。我々はこの仮説を、Kupffer 細胞が枯渇している Nucling 欠損マウスを用いて証明した。この研究は、*Biol. Pharm. Bull.*, (査読有) 35, 980-983 (2012)に発表した。

### 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9件)

(1) The role of Kupffer cells in carbon

tetrachloride intoxication in mice. K. Kiso, S. Ueno, M. Fukuda, I. Ichi, K. Kobayashi, T. Sakai, K. Fukui, and S. Kojo, *Biol. Pharm. Bull.*, (査読有) **35**, 980-983 (2012).

(2) Oxygen is the key factor associated with the difference between in vivo and in vitro effects of antioxidants. S. Kojo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (査読有), **109**, No. 30, E2028 (Letter to the Editor, On-line only), doi: 10.1073/pnas.1205916109 (2012).

(3) Increase in plasma ceramide levels via secretory sphingomyelinase activity in streptozotocin-induced diabetic rats. K. Kobayashi, I. Ichi, T. Nakagawa, C. Kamikawa, Y. Kitamura, E. Koga, Y. Washino, Y. Hoshinaga, and S. Kojo, *Med. Chem. Commun.*, (査読有), **2**, 536-541 (2011).

(4) Oxidative stress in the ischemic and non-ischemic parts of the rat liver after two-thirds ischemia/reperfusion. Y. Kitamura, Y. Washino, E. Koga, A. Ito, M. Kawagoe, C. Nakazaki, K. Kiso, I. Ichi, T. Matura, and S. Kojo, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, (査読有) **74**, 979-983 (2010).

(5) Effect of nobiletin on lipid metabolism in rats. E. Nagata, I. Ichi, R. Kataoka, M. Matsushima, N. Adachi, Y. Kitamura, T. Sasaki, and S. Kojo, *J. Health Sci.*, (査読有), **56**, 705-711 (2010).

[学会発表] (計 32 件)

(1) 四塩化炭素中毒における Kupffer 細胞による肝炎拡大機構、木曾かおり、上野聡子、福田麻菜、市 育代、小林慧子、坂井隆志、福井 清、小城勝相、第 85 回日本生化学会大会、2012 年 12 月 16 日、福岡

(2) 肝臓での酸化ストレスによって起こること、市 育代、小城勝相、日本家政学会第 64 回大会、2012 年 5 月 12 日、大阪

(3) 生体内の酸化ストレス評価への化学的アプローチ、小城勝相、第 45 回日本通風・核酸代謝学会教育講演、2012 年 2 月 16 日、奈良

(4) 糖尿病におけるセラミド代謝の変化、市 育代、小城勝相、日本家政学会第 63 回大会、2011 年 5 月 29 日、東京

(5) ビタミンCの働きと活性酸素、小城勝相、日本ビタミン学会市民公開講座「私たちの健康増進とビタミン、サプリメント」2010 年 11 月 6 日、福岡

(6) 肝臓の虚血・再灌流における酸化ストレス、小城勝相、北村佑子、鷲野由紀子、古賀枝里子、中崎千尋、木曾かおり、松浦達也、市 育代、第 63 回日本酸化ストレス学会学術総会、2010 年 6 月 24 日、横浜

(7) ラットでのプロポリスによる体脂肪減少と脂質代謝改善の機構、小城勝相、日本家政学会第 62 回大会、2010 年 5 月 29 日、広島

[図書] (計 4 件)

(1) ビタミン関係の記述、小城勝相、岩波生物学辞典第 5 版、岩波書店(2012)。

(2) 放送大学印刷教材『改訂版 食と健康』小城勝相、清水誠編集、「第 1 章 食品の機能とその理解のために (小城勝相)」pp. 9-27、「第 5 章 ビタミンとミネラル (小城勝相)」pp. 75-102、「第 9 章 生体内酸化(小城勝相)」pp. 151-167、放送大学教育振興会 (2012)。

(3) ビタミンCに関する記述、市 育代、小城勝相、『ビタミンの新栄養学』柴田克己・福渡 努 編、p. 41、pp. 62-63、pp. 91-93、pp. 128-129、pp. 158-159、pp. 173-174、講談社 (2012)。

(4) Antioxidants as biomarkers of oxidative stress. I. Ichi, and S. Kojo, In *Biomarkers for Antioxidant Defense and Oxidative Damage: Principles and Practical Applications* (Ed., G. Aldini, K.-J. Yeum, E. Niki, and R. M. Russell), pp. 35-49, Wiley-Blackwell, Iowa, USA (2010).

[その他]

ホームページ等

<https://act.ouj.ac.jp/researcher/detail/?id=150>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小城 勝相 (KOJO SHOSUKE)

放送大学・教養学部・教授

研究者番号：10108988

### (2) 研究分担者

市 育代 (ICHI IKUYO)

お茶の水女子大学・その他の部局等・教授  
研究者番号： 50403316