

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：82613

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23617039

研究課題名(和文) 肥満・生活習慣病に対する魚介類含有アミノ酸の新規機能の解明

研究課題名(英文) The study of the new function of amino acids containing fish and seafood on obesity and noncommunicable diseases (NCDs).

研究代表者

笠岡 宣代(坪山宣代)(Kasaoka (Tsuboyama), Nobuyo (Nobuyo))

独立行政法人国立健康・栄養研究所・その他部局等・その他

研究者番号：70321891

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、近年の日本における肥満・生活習慣病増加の解決策を見いだす事を目的とし、魚介類に含まれる栄養素であるタウリンと肥満・生活習慣病発症の関連を検討した。タウリン合成を高めた遺伝子改変トランスジェニック動物およびヒト成人男女を対象とした研究から、脂肪組織に脂肪が蓄積しすぎるとタウリンの合成が低下してタウリン不足の状態になる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to find a countermeasure of overweight and noncommunicable diseases (NCDs) in Japan. The relation between blood taurine (2-aminoethanesulfonic acid) concentrations and obesity/ NCDs was investigated. This study suggest that excess body fat accumulation causes depletion of the blood taurine concentration by decrease of taurine synthesis in white adipose tissue specific CDO overexpressed transgenic mice and obese human.

研究分野：栄養学

キーワード：肥満 タウリン ヒスチジン

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) タウリンの新規機能解明

#### CDO 過剰発現トランスジェニックマウスの解析

生体内でのタウリン合成は、これまで、肝臓が中心と考えられていたが、我々の研究により、脂肪組織でもタウリンが合成される事、タウリンが不足すると肥満がさらに加速し悪循環が生じる可能性が示された

(Tsuboyama-Kasaoka N et al., 2006 Endocrinology)。我々は生体内でのタウリン合成系の律速酵素であるシステインジオキシゲナーゼ(cysteine dioxygenase, CDO)の遺伝子をクローニングし、脂肪細胞の分化に関わる転写因子のコンセンサス配列が存在することを報告した(Tsuboyama N et al., 1996 Gene, Tsuboyama-Kasaoka N et al., 1999 BBB)。実際に、マウスの脂肪組織ではCDO mRNA が高レベルで発現していること、脂肪細胞にCDOを強制発現させると培養液中のタウリン量が増加する事を見だし、脂肪細胞がタウリン合成の場である可能性を示した。さらに、肥満動物では脂肪組織のCDO mRNA が激減し、タウリン不足状態であった。マウスの食事にタウリンを添加すると肥満発症が抑制され、基礎代謝が増加、脂肪組織での脂肪の分解に関わる遺伝子発現が増加している事を報告した(Tsuboyama-Kasaoka N et al., 2006 Endocrinology)。

### (2) タウリン、ヒスチジンをを用いた新規バイオマーカーの可能性の検討

#### ヒトにおける生体内タウリン・ヒスチジン動態の解析

ヒトにおいて魚介類の摂取が肥満改善に有効である事を示した報告はほとんど無い。また、肥満者における生体内のタウリンおよびヒスチジン代謝が変化しているのかや、肥満治療の効果におけるこれらアミノ酸を摂取した場合の影響は十分に解明されていない。動物レベルでは、我々が(1)に示したタウリンの抗肥満作用を報告している。さらに我々のグループは、ラットの食事にヒスチジンを添加する事で、視床下部のヒスタミンニューロンを活性化し、食欲を抑え肥満を防止する事、同時に熱産生機能を有するミトコンドリア脱共役たんぱく質UCP1が増加することを報告している(Kasaoka S et al., 2004 Nutrition)。そこで、本研究では“ヒトの肥満者において、魚介類の摂取不足に起因した相対的なタウリン・ヒスチジン不足が生じており、それが肥満をさらに惹起する一因である可能性”について、ヒトを対象とした研究を行い明らかにする。

## 2. 研究の目的

我国における生活習慣病の急増は食生活の変化が大きな要因であることが知られているが、栄養素レベル、食品レベルでの摂取

量の変化が影響しているのか否かについてエビデンスはいまだ十分に得られていない。日本型食事の特徴的な食品である“魚介類”の摂取は、日本人全体の平均値で見るとわずかに減少してきている。しかし、世代別では、特に若年男性で魚介類の摂取量が少ない。また、その他の世代においても魚介類の摂取量は二極化しており、“魚離れ”している集団の存在があることも否定できない。魚介類には種々の生活習慣病と関連していると考えられている栄養素が含まれているが、その中で特徴的なアミノ酸として、タウリンとヒスチジンが多く含まれている。タウリンは血中脂質の改善、血圧の調節、肝臓機能改善などの作用が知られており、ヒスチジンは体内でヒスタミンに変換され生理機能を発揮する。しかし、in vivoでのタウリンおよびヒスチジンの直接的・本質的な生理作用は未だに不明確な部分が多い。さらに、生活習慣病の大きなリスクファクターである肥満との関連については十分に解明されてこなかった。

本研究では、魚介類に含まれる栄養素であるタウリンおよびヒスチジンと肥満・生活習慣病発症の関連を明らかにする事で、近年の日本における肥満・生活習慣病増加の解決策を見出す事を目的としている。

具体的には、我々が示したタウリン仮説“脂肪組織に脂肪が蓄積しすぎるとタウリンの合成が低下してタウリン不足の状態になり、タウリンが持つ脂肪燃焼作用が発揮出来ずに肥満が更に加速するという悪循環が生じる”を遺伝子改変トランスジェニック動物により明らかにし、脂肪組織でのタウリンの未知の機能を明らかにする。

さらに、我々が動物実験から見出したタウリン仮説がヒトにおいても認められるか否か、マウスと同様に、ヒトにおいても肥満状態において潜在的なタウリン欠乏状態が生じるのか否かをヒトを対象とした試験を行い明らかにする。これによって、タウリン・ヒスチジンを豊富に含む魚介類を中心とした食事が肥満をはじめとする生活習慣病の予防に対して有効な手段であるか否かを検討するとともに、将来的にヒトの肥満予防・治療法への展開を考え、肥満・生活習慣病のハイリスク者を抽出する新規バイオマーカーとしてタウリン・ヒスチジン等のアミノ酸を用いることが可能な否かについて検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) CDO 過剰発現トランスジェニックマウスの解析

白色脂肪組織特異的にCDOを2-3倍過剰発現させたトランスジェニックマウス(aライン)を解析する。通常食摂取下において、CDO脂肪組織特異的トランスジェニックマウスと野生型マウスを比較し、表現型として、体重、血糖、エネルギー消費量に違いがあるか調べる。In vivoで脂肪組織のタウリン合成

を増加させた場合に、生体内のタウリンレベルが増加するか否か血中タウリン値を測定する。また、タウリンの前駆体であるシステイン(シスチン)、メチオニン値を測定する。

さらに、CDO 脂肪組織特異的トランスジェニックマウスと野生型マウスに高脂肪食(脂肪エネルギー60%、紅花油)を摂取させ、体重の変化を測定する。高脂肪食摂取下で認められる血中タウリンの低下を抑制することが可能か否かについて、血中タウリン値を測定して検討する。

## (2) ヒトにおける生体内タウリン・ヒスチジン動態の解析

マウスを用いた動物実験で認められた、肥満状態におけるタウリン合成の低下が、ヒトの過体重者および肥満者において認められるか否か比較検討する。血液サンプルはインフォームドコンセントの得られた対象者から早朝空腹時に採取し、タウリン、ヒスチジン、およびタウリン合成の前駆体であるシスチン、メチオニンなどを測定し肥満度、体脂肪、食生活との関連を解析する。同時に、シスチン、メチオニンがタウリン合成と連動して動くか否か検討する。また、食事指導を中心とした介入を行い、肥満改善効果(体重減少率、体脂肪減少率、内臓脂肪減少率など)の程度と生体内タウリン代謝動態の関係もあわせて解析する。

## 4. 研究成果

### (1) CDO 過剰発現トランスジェニックマウスの解析

内因性 CDO に比べ白色脂肪組織特異的に CDO を 2-3 倍に過剰発現させるトランスジェニックマウス(a ライン)を解析した。通常食摂取下において、CDO 脂肪組織特異的トランスジェニックマウスと野生型マウスを比較したところ、体重、血糖、エネルギー消費量は変わらなかった。CDO の 2-3 倍程度の過剰発現では、野生型マウスと比べトランスジェニックマウスの血中タウリン値は増加しなかった。また、タウリンの前駆体である血中システインおよびメチオニン値についても、野生型マウスと CDO 脂肪組織特異的トランスジェニックマウスに違いは認められなかった。

さらに、高脂肪食(脂肪エネルギー60%、紅花油)の負荷試験を行ったところ、CDO 脂肪組織特異的トランスジェニックマウスは野生型マウスと同程度に体重が増加し、体重は減少しなかった。野生型マウスは血中タウリン値が低下したが、CDO 脂肪組織特異的トランスジェニックマウスでも同様に低下しており、脂肪組織で CDO を増やしても血中タウリンの減少を抑制出来なかった。

### (3) ヒトにおける生体内タウリン・ヒスチジン動態の解析

マウスの動物実験において認められた、肥

満状態におけるタウリン不足状態が、ヒトにおいても認められるか否か比較検討した。

BMI が 25kg/m<sup>2</sup> 以上の過体重者または肥満成人男女を 228 名を対象として、血清タウリン値を測定した。血清タウリン値は、肥満に関連する指標(ウエスト周囲径、皮下脂肪面積、総脂肪面積)と有意な負の相関を示した。ウエスト周囲径三分位においても、血清タウリン値は有意な関連を認めた。皮下脂肪面積、総脂肪面積も同様の結果を示し、ヒトにおいても体脂肪が過剰に蓄積した肥満状態ではタウリンの不足状態が生じている可能性が強く示唆された。

また、血中ヒスチジンについても、BMI、ウエスト周囲径、皮下脂肪面積、総脂肪面積と有意な負の相関を示した。これら肥満関連指標の三分位においても、血清ヒスチジン値は有意な関連を認めた。

さらに、ヒト肥満者における血清タウリンの低下が、生体内のタウリン合成低下によるものなのか、食事からのタウリン摂取量の減少等に起因するのかを明らかにするため、対象者の栄養素摂取状況調査の解析を行った。対象者の食習慣に関する調査(自記式食事歴法質問票(DHQ))結果から、タウリンを豊富に含む7つの食品群(海老・蟹、烏賊・蛸、牡蠣、その他貝類、魚卵、佃煮、塩辛)を抽出し、これら食品群の摂取頻度を解析した。その結果、各食品群の摂取頻度と血清タウリン値に差は認められなかった。

タウリンは食品成分表に記載されていないために、食品中のタウリン含量を推定するため、7つの食品群からの推定タウリン摂取量を算出した。その結果、対象者の血清タウリン値と推定されたタウリン摂取量の間に関連は認められなかった。

さらに、生体内のタウリン合成能を評価するための新たな指標を探するため、タウリンの前駆物質であるシステインよりタウリン比 = (血清タウリン / (血清タウリン + 血清シスチン × 2)) を算出し解析した。肥満者において、タウリン比が有意に低値を示し、肥満関連指標との間により強い負の相関を示した。ヒトにおいても肥満者では生体内のタウリン合成が低下している可能性が示唆された。

以上の結果から、ヒト肥満者における血中タウリン値の低下は、食事によるタウリン摂取量の減少ではなく、生体内のタウリン合成の減少に起因する可能性が示唆され動物試験の結果を強く支持する結果が得られた。

## 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 1 件)

笠岡(坪山) 宜代、アミノ酸の機能 ~ タウリンを中心として ~、New Diet therapy, 30:15-19, 2014

〔学会発表〕(計 4 件)

笠岡(坪山)宜代、アミノ酸の機能 ~ タウリンを中心として~、日本臨床栄養学会(サプリメントフォーラム)、2013.10.6、京都

Tsuboyama-kasaoka, N, Hosokawa, Y, Dose-dependent Effect Of Taurine Supplementation On Obesity And Hyperleptinemia In Mice, 12th International Congress on Obesity:, 2014.3.17-20, Kuala Lumpur

米山ひかる、細川優、笠岡(坪山)宜代、斉藤恵美子、瀧沢あす香、原光彦. 児童における血清含硫アミノ酸濃度と身体計測値との関連、日本栄養改善学会、横浜 2014.8

笠岡(坪山)宜代、肥満とタウリン、第一回国際タウリン研究会 日本部会 シンポジウム 2015.2.22、神戸

〔図書〕(計 5 件)

笠岡(坪山)宜代、「第13章 遺伝子と栄養現象」小林修平・山本 茂 編集 人体栄養学の基礎、第二版 建帛社。2012.5.15

笠岡(坪山)宜代、「Step3. 栄養介入」. 国際標準化のための栄養ケアプロセス用語マニュアル 第一出版。2012.9.3

笠岡(坪山)宜代、食事摂取基準とガイドライン：諸国間の類似点と相違点 Present knowledge nutrition 最新栄養学 10 版 2014,5月

笠岡(坪山)宜代、「人間栄養学」、NR・サプリメントアドバイザー必携改訂、一般社団法人臨床栄養協会編 第一出版 2015,2月20日

笠岡(坪山)宜代、N ブックス 改定 応用栄養学 (日本人の食事摂取基準)、一管理栄養士国家試験改定ガイドライン 対応一、2014、建帛社 2014 年 12 月 1 日

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

笠岡(坪山)宜代 (Tsuboyama-Kasaoka, Nobuyo)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 栄養疫学部 室長

研究者番号：70321891

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

笠岡誠一 (KASAOKA, Seiichi)  
文教大学、健康栄養学部、教授  
研究者番号：331455