

平成30年6月23日現在

機関番号：34511

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25350164

研究課題名(和文) エキストラバージンオリーブ油の食習慣に基づいた複合的栄養機能の解析

研究課題名(英文) Effects of extra virgin olive oil on nutritional functions in life styles

研究代表者

狩野 百合子 (KANO, Yuriko)

神戸女子大学・家政学部・教授

研究者番号：40203682

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：エキストラバージンオリーブ油に含まれている主要なポリフェノールであるオレウロペインは、オレウロペインアグリコン(OA)として小腸で吸収されると、辛味受容体であるTRPA1及びTRPV1の両方を活性化させる(即ち、OAはTRPA1及びTRPV1両方のアゴニストである)。それにより、OAはカテコラミン(特にノルアドレナリン)分泌を促進させ、(2及び3受容体を介する)作用により、パーム油(現在、世界中で多く摂取されている)30%含有高脂肪食摂取ラットにおいて、褐色脂肪組織の脱共役タンパク質(UCP1)の発現を増加させ、脂質代謝(体熱産生)を亢進させることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Oleuropein aglycone (OA) is a major phenolic compound in extra virgin olive oil and the absorbed form of oleuropein. We aimed to determine the mechanism underlying the nutritional effects of oleuropein and OA on interscapular brown adipose tissue (IBAT) in rats with high-fat (HF) diet-induced obesity by examining the agonistic activity of oleuropein and OA toward the transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) and vanilloid 1 (TRPV1). Our findings suggest that OA is the agonist of both TRPA1 and TRPV1 and that OA enhances UCP1 expression in IBAT with a concomitant decrease in the visceral fat mass of HF diet-induced obese rats through enhanced noradrenaline secretion via α -adrenergic action following TRPA1 and TRPV1 activation.

研究分野：栄養化学

キーワード：エキストラバージンオリーブ油、オレウロペイン、オレウロペインアグリコン、TRPA1、TRPV1、UCP1、ノルアドレナリン、褐色脂肪組織

1. 研究開始当初の背景

これまで、我々は、EVOOの脂質代謝及び蛋白代謝への影響について系統的に調べ、明らかにしてきた。図1は、「EVOOによる脂質代謝・蛋白代謝促進のメカニズム」を示している。

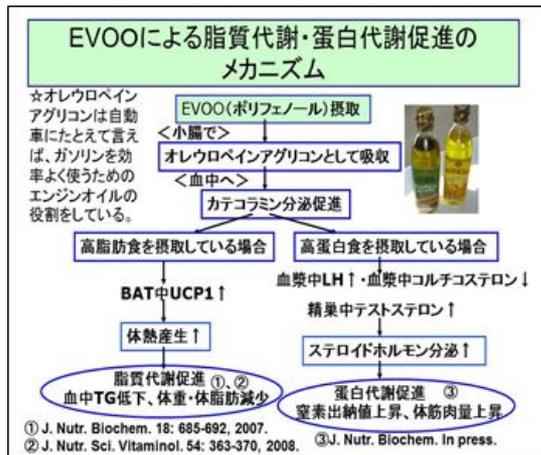


図 1

EVOO 摂取により、ポリフェノールの主要な苦味成分(図2)であるオレウロペイン(配糖体)は、オレウロペインアグリコン(OA)となって吸収され、体内で作用することが分かっている。そこで、我々は、EVOO(研究に用いた EVOO の総ポリフェノール量は 141mg/kg で、そのうち OA 含量は 104 mg/kg であった) 摂取により、OA が小腸で吸収されると、カテコラミン分泌が促進し、その刺激により高脂肪食摂取時には、褐色脂肪組織(BAT)の UCP1 発現が増加して脂質代謝(体熱産生)を促進させる。一方、高蛋白(普通脂肪)食摂取時にはステロイドホルモン(テストステロン: 体蛋白同化ホルモン)分泌を促進させ、蛋白代謝を亢進させることを明らかにしてきた。

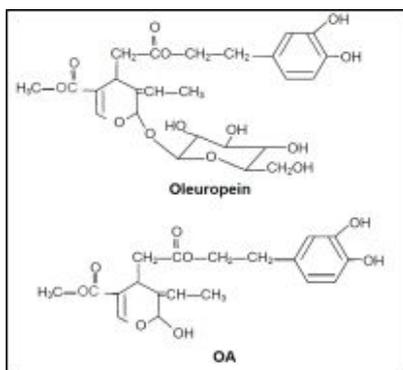


図 2

2. 研究の目的

本研究は、日常の食生活における摂取形態や摂取レベルでも EVOO による健康への有効な効果が期待できるか明らかにするために、現在、世界中で多く摂取されているパーム油を用いた、高脂肪食(パーム油 30%食)

摂取ラットに対する生理的(日常摂取)レベルのオレウロペイン添加・投与による体熱産生への影響について調べることにした(*in vivo*)。また、これまで我々が見出してきた「EVOOによる脂質代謝及び蛋白代謝促進のメカニズム(図1)」に対して、さらに詳細に、OA が辛味(温度)受容体の TRPA1 (transient receptor potential ankyrin 1) あるいは TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) 活性を有するか(OA がどのようにカテコラミン分泌を促進するか) 調べるとともに、OA が α あるいは β 作用を示すか(カテコラミン分泌促進の刺激がどのように作用するか) 調べることとした(*in situ* 及び *in vitro*)。

3. 研究の方法

In vivo: パーム油(30%)高脂肪食をコントロール食に対し、オレウロペインを 0.1% 添加したオレウロペイン食の 2 種類の実験食群で、SD 系 4 週齢雄ラットにコントロール群と共にペアフィーディングで 28 日間投与し、体熱産生への影響について調べた。

In situ: ラットを麻酔下で、Vehicle を対照に OA (3.8 mg) を大腿静脈から投与し、 α (phenolamine) あるいは β (β 1, propranolol; β 2, butoxamine; β 3, SR59230A) ブロッカー、あるいは TRPA1 (HC-030031) あるいは TRPV1 (BCTC) ブロッカー存在下におけるカテコラミン分泌量への影響について調べた。

In vitro: ラットあるいはヒトの TRPA1 あるいは TRPV1 を発現させた HEK293cell を用いて、OA による Ca^{2+} 濃度を測定するとともに、TRPA1 (HC-030031) あるいは TRPV1 (BCTC) ブロッカー存在下での影響について調べた。

4. 研究成果

In vivo: パーム油(30%)高脂肪食摂取ラットに対し、実験食へのオレウロペイン添加・投与(28日間)により、体重、内臓脂肪及び血漿レプチン濃度は有意に低下し、カテコラミン(特にノルアドレナリン)分泌量及び BAT の UCP1 発現量は有意に高い値を示した。

In situ: 麻酔下でラットに対し、OA 投与後、ベヒクルに対しカテコラミン分泌量は有意に高い値を示したが、 β 2、 β 3、TRPA1 あるいは TRPV1 ブロッカー存在下で OA によるカテコラミン(ノルアドレナリン及びアドレナリン)分泌量の増加が抑えられた。また、麻酔下でラットに対し、パーム油に含まれるトコトリエノール(2.06, 4.11, 8.22, 12.3mg) を投与したが、カテコラミン(ノルアドレナリン及びアドレナリン)分泌量に有意な上昇は認められなかった。

In vitro: OA は TRPA1 あるいは TRPV1 を発現させた HEK293cell の Ca^{2+} 濃度を OA 容量依存的に上昇させた。また、この OA による Ca^{2+} 濃度上昇は TRPA1 あるいは TRPV1 ブロッカー存在下で抑えられた。従って、OA は、TRPA1 及び TRPV1 両方のアゴニストであることを確認した。

以上 *in vivo*, *in situ*, *in vitro* の結果から、パーム油高脂肪食摂取ラットにおいて、オレウロペイン摂取により、体内で OA として吸収された後、TRPA1 及び TRPV1 両方を活性化させ、 β 作用 (β_2 及び β_3 受容体を介する) によりノルアドレナリン分泌を促進させることで、BAT の UCP1 発現量を増加させ、体熱産生を促進させる。その結果、内臓脂肪を減少させることが示唆された (図 3)。

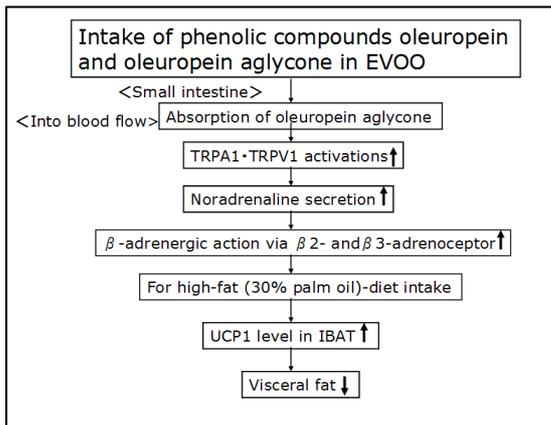


図 3 [J. Nutr. Biochem. 40: 209-218 (2017)]

従って、本研究において「EVOO による脂質代謝及び蛋白代謝促進に対するメカニズム」について調べた結果、特に、OA が TRPA1 及び TRPV1 両方のアゴニストであることを明らかにすることができた。それにより、EVOO の主要なポリフェノールは OA として小腸で吸収されると、TRPA1 及び TRPV1 を活性化し、ノルアドレナリン分泌を促進し、 β_2 及び β_3 受容体を介した β 作用により、高脂肪食摂取時には BAT の UCP1 発現量を増加させ、脂質代謝 (体熱産生) を亢進させる。高蛋白 (普通脂肪) 食摂取時には、同様に OA が TRPA1 及び TRPV1 活性化させ、ノルアドレナリン分泌を促進させ、その刺激が β 作用によるステロイドホルモン分泌を促進させることで、蛋白代謝を促進させることが示唆された (図 4)。

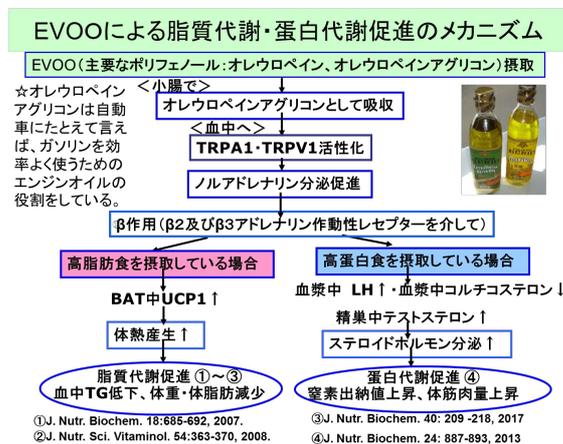


図 4

本研究において、我々は EVOO に含まれる OA が TRPA1 及び TRPV1 両方のアゴニストである (肥満や糖尿病などの生活習慣病に一定の効果がある) ことを、世界で初めて見出した。また、高齢化を迎えた現代において、健康的かつ安全で、食生活の楽しみやバラエティーに富んだ食事をするために、EVOO はますます注目を集める食品の一つになると考えられる。そこで、今後は、現代の食生活 (日常摂取可能な形態・レベル) やライフスタイルに合わせた EVOO の摂取の仕方を工夫することで、本研究で見出した EVOO の栄養特性が、健康に有効的に利用できるよう、さらに研究を進めていきたいと考えている。

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 5 件)

狩野百合子 地中海食とエキストラバージンオリーブオイル (総説) 神戸女子大学家政学部紀要 51 巻 p1-3、2018 年 (招待) Kim M, Furuzono T, Yamakuni K, Li Y, Kim Y-I, Takahashi H, Ohue-Kitano R, Jheng H-F, Takahashi N, Kano Y, Yu R, Kishino S, Ogawa J, Uchida K, Yamazaki J, Tominaga M, Kawada T, Goto T. 10-oxo-12(Z)-octadecenoic acid, a linoleic acid metabolite produced by gut lactic acid bacteria, enhances energy metabolism by activation of TRPV1. FASEB J (2017) Nov; 31 (11): 5036-5-48. DOI: 10.1096/fj.201700151R. Epub 2017 Jul 28. 査読有り

Oi-Kano Y, Iwasaki Y, Nakamura T, Watanabe T, Goto T, Kawada T, Watanabe K, Iwai K. Oleuropein aglycone enhances UCP1 expression in brown adipose tissue in high-fat-diet-induced obese rats by activating β -adrenergic signaling. J. Nutr. Biochem. 40: 209-218 DOI:10.1016/j.jnutbio.2016.11.009 (2017) 査読有り

Kim M, Goto T, Yu R, Uchida K, Tominaga M, Kano Y, Takahashi N, and Kawada T. Fish oil intake induces UCP1 upregulation in brown and white adipose tissue via the sympathetic nervous system. Scientific Reports 5 : 18013 DOI:10.1038/srep18013 (2015). 査読有り

Yoshino S, Kim M, Awa R, Kurosawa H, Kano Y, Kawada T. Kaempferia parviflora extract increases energy consumption through activation BAT in mice. Food Sci. Nutr. 2: 634-637 (2014). DOI: 10.1002/fsn3.144 査読有り

[学会発表] (計 13 件)

狩野百合子, 太田晶子, 河田照雄, 後藤剛, 高橋春哉, 渡辺達夫, 岩崎有作, 渡辺健市, 岩井和夫 ウォーキングを取り入れた高脂

肪食摂取ラットにおけるオレウロペイン投与による体熱産生への影響 第 72 回日本栄養・食糧学会大会 2018 年

狩野百合子、岩崎有作、渡辺達夫、中村順之、後藤剛、河田照雄、渡辺健市、岩井和夫 オレウロペインアグリコンは TRPA1 及び TRPV1 アゴニストである。第 71 回日本栄養・食糧学会大会 2017 年

狩野百合子、中尾仁美、河田照雄、Kim Minji、渡辺達夫、渡辺健市、岩井和夫オレウロペイン投与による大豆油あるいはラードを含む高脂肪食摂取ラットにおける UCP1 発現への影響 第 70 回日本栄養・食糧学会大会 2016 年

Kim Minji、後藤剛、吉野進、阿波里佳、桑原弘誠、狩野百合子、河田照雄 ブラックジンジャー抽出物が褐色脂肪組織の UCP1 を介したエネルギー消費に及ぼす影響 第 70 回日本栄養・食糧学会大会 2016 年

教育講演：「オリーブオイルで元気を研究する」狩野百合子 インターナショナルオリーブカウンシル (IOC) 主催講演会 京都 2015 年

Yuriko Oi-Kano, Teruo Kawada, Tatsuo Watanabe, Fumihiko Koyama, Kenichi Watanabe, Reijirou Senbongi, Kazuo Iwai. Oleuropein supplementation increases urinary noradrenaline and testicular testosterone levels and decreases plasma corticosterone level in rats fed high-protein diet. 12th Asia Congress of Nutrition, 2015.

招待講演：「食品とステロイドホルモン分泌」狩野百合子 第 14 回日本抗加齢医学会総会 2014 年

狩野百合子、新田貴大、吉竹里依子、Kim Minji、河田照雄 オレウロペインアグリコンによる C3H10T1/2 細胞における UCP1 発現への影響 第 68 回日本栄養・食糧学会大会 2014 年

狩野百合子 エキストラバージンオリーブ油とラードの同時投与による脂質代謝への影響-カテコラミン分泌量及び UCP1 を指標として 日本家政学会第 66 回大会 2014 年

中尾仁美、狩野百合子、河田照雄、渡辺達夫、小山文裕、渡辺健市、岩井和夫 エキストラバージンオリーブ油と大豆油の同時摂取による体熱産生への影響 第 67 回日本栄養・食糧学会大会 2013 年

狩野百合子、中尾仁美、吉野進、阿波里佳、桑原弘誠、河田照雄 ブラックジンジャー投与による高脂肪食摂取マウスにおける尿中カテコラミン分泌量への影響 第 67 回日本栄養・食糧学会大会 2013 年

Kim Minji、後藤剛、高橋信之、狩野百合子、河田照雄 魚油摂取による脂肪組織 UCP1 発現増強機構の検討 第 67 回日本栄養・食糧学会大会 2013 年

Yuriko Oi-Kano, Teruo Kawada, Tatsuo

Watanabe, Fumihiko Koyama, Kenichi Watanabe, Reijirou Senbongi, Kazuo Iwai. Extra virgin olive oil increases uncoupling protein 1 content in brown adipose tissue and enhances noradrenaline and adrenaline secretions in rats. Experimental Biology 2013.

〔図書〕(計 1 件)

Yuriko Oi-Kano, Teruo Kawada, Tatsuo Watanabe, Fumihiko Koyama, Kenichi Watanabe, Reijirou Senbongi, Kazuo Iwai. Extra virgin olive oil increases uncoupling protein 1 content in brown adipose tissue and enhances noradrenaline and adrenaline secretions in rats. Catecholamine Research in the 21st Century. Elsevier 253 (p211) 2014.

〔その他〕

ホームページ等

インターナショナルオリーブカウンシル (IOC) 日本向けウェブサイトに掲載用インタビュー記事「オリーブオイル特有のポリフェノール、オレウロペインが効くメカニズム！」2015.10.23. 狩野百合子

<http://believe-oliveoil.jp/interview/detai103.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

狩野 百合子 (KANO, Yuriko)
(神戸女子大学・家政学部・教授)
研究者番号：40203682

(2) 研究分担者

河田 照雄 (KAWADA, Teruo)
(京都大学・農学研究科・教授)
研究者番号：10177701

(3) 連携研究者

渡辺 達夫 (WATANABE, Tatsuo)
(静岡県立大学・食品栄養科学部・客員共同研究員)
研究者番号：10210915

(4) 研究協力者

渡辺 健市 (WATANABE, Kenichi)
(J-オイルミルズ株式会社)