

日本栄養・食糧学会関東支部

第 24 回健康栄養シンポジウム

食品成分による健康機能の作用機序を知る

講演要旨集

日 時	令和 4 年 3 月 19 日(土) 13:00~17:30
会 場	Web 開催
代表世話人	板倉 弘重 (茨城キリスト教大学 名誉教授)
世 話 人	飯田 薫子 (お茶の水女子大学基幹研究院 教授)

主 催: (公社)日本栄養・食糧学会関東支部

後 援: (公社)日本栄養士会、(特非)日本栄養改善学会、(一社)日本臨床栄養学会、
(一社)日本臨床栄養協会、(公社)日本油化学会、(公社)日本農芸化学会、
お茶の水女子大学ヒューマンライフイノベーション研究所

協 賛: 日清オイリオグループ株式会社

プログラム

13:00~13:10

開会の挨拶 大石 祐一（日本栄養・食糧学会関東支部長・東京農業大学 教授）

座長：飯田 薫子（お茶の水女子大学基幹研究院 教授）

13:10~13:55

「中鎖脂肪酸・ケトン体受容体による食・栄養シグナル」

木村 郁夫（京都大学大学院 教授）

13:55~14:00 休憩(講演準備)

14:00~14:45

「ダイズ由来 β -コングリシニンのメタボリックシンドローム改善作用」

古場 一哲（長崎県立大学 教授）

14:45~14:50 休憩(講演準備)

14:50~15:35

「大麦由来 β -グルカンの肥満関連指標改善効果とその作用機序」

青江 誠一郎（大妻女子大学家政学部 教授）

15:35~15:40 休憩(講演準備)

座長：上原 万里子（東京農業大学 教授）

15:40~16:25

「ビタミン E の beyond antioxidant 作用～ビタミン E 同族体を中心に」

藤原 葉子（お茶の水女子大学基幹研究院 教授）

16:25~16:30 休憩(講演準備)

16:30~17:15

「骨格筋の健康の維持・増進におけるカロテノイドの作用機構」

山地 亮一（大阪府立大学大学院 教授）

17:20~

閉会の挨拶 板倉 弘重（茨城キリスト教大学 名誉教授）

略歴

2001年 京都大学 薬学部 卒業。2006年 京都大学 大学院薬学研究科 博士課程 修了。
2006年 千葉科学大学 薬学部 応用薬理学教室 助手・助教。2008年 京都大学 大学院薬学研究科 薬理ゲノミクス分野 助教。2011年 米国カリフォルニア大学サンディエゴ校 医学部 生殖神経内分泌学教室 客員研究員(兼任)を経て、2013年 東京農工大学 大学院農学研究院 応用生命化学専攻 代謝機能制御学 テニュアトラック特任准教授・准教授。2017年 日本医療研究開発機構(AMED)CREST 微生物叢 研究代表者(兼任)。2019年 東京農工大学 大学院農学研究院 応用生命化学専攻 代謝機能制御学 教授。2020年から、京都大学 大学院生命科学研究科 生体システム学分野 教授(薬学部 神経機能制御学分野 兼任)

要旨

古くから“医食同源”の概念として知られる様に、食生活は生体内の恒常性を調節し、その調節機構の破綻は生活習慣病に繋がる。近年の食科学の進歩に伴い、食と健康の関係が単なる現象論だけではなく、その分子作用機序の解明という科学的根拠に基づいた証明が為され始めた。特に、細胞膜上脂肪酸受容体群の同定により、食由来脂肪酸が単なるエネルギー源であるだけでなく、シグナル分子として重要であることが明らかとなり、肥満・糖尿病等の代謝性疾患の標的分子として、これら脂肪酸受容体群は注目されている。例えば GPR40、GPR120 は長鎖脂肪酸、GPR84 は中鎖脂肪酸、GPR41 や GPR43 は短鎖脂肪酸により活性化される G タンパク共役型受容体であり、インスリンやインクレチン GLP-1 のような各種内分泌ホルモンを制御している。加えて、脂肪細胞の分化・成熟、そして自律神経系、慢性炎症制御のように、多岐にわたる生理機能に関連し、脂肪酸による臓器間エネルギー代謝ネットワークの作用実体として認識されはじめた。このことは、脂肪酸受容体が、飢餓・肥満・加齢のような生体の栄養状態・生理的状态の変化に密接に関わると想定され、今後更なる研究展開が期待されている。この中で、中鎖脂肪酸を構成脂肪酸とする MCT 油は、摂取することで抗肥満作用や脳機能改善作用を示す可能性が示唆され、現行の食用油に代わる新たな油として期待されているが、その作用発現に至る分子機序については未だ証明されるに至っていない。我々は、この中鎖脂肪酸や、その生体代謝産物であるケトン体が、エネルギー源としてではなくシグナル伝達物質として、中鎖脂肪酸受容体 GPR84 や、本来、食物繊維由来腸内細菌代謝産物である短鎖脂肪酸により活性化される受容体である GPR41 や GPR43 に対して作用することを見出し、これらの受容体を介した生体生理機能発現メカニズムを明らかにした。本講演では、エネルギー代謝制御の観点から、中鎖脂肪酸・ケトン体と肥満の関係を証明する新たな知見を紹介する。

略歴

1987年九州大学農学部食糧化学工学科卒業、1992年同大学大学院農学研究科博士課程修了(博士(農学))。同年よりカナダエファモール研究所ポストドクトラルフェロー、1994年米国アボット研究所(ロスプロダクツディビジョン)研究員として研鑽を積み1996年帰国。長崎県立女子短期大学家政科講師、1999年県立長崎シーボルト大学看護栄養学部講師、2002年同大学助教授を経て、2008年長崎県立大学看護栄養学部教授。その間、2006年から2007年にかけてオハイオ州立大学人間健康学科客員研究員。2016年より看護栄養学部栄養健康学科長。専門分野は食品学・食品栄養学。研究テーマは、食品～食品成分の脂質代謝調節機能。

要旨

β-コングリシニンは、大豆に含まれる主要なタンパク質の一つで、大豆タンパク質の20～25%を占める。一般に、大豆タンパク質は血清および肝臓のトリグリセリド濃度を低下させ、脂肪組織重量を減少させることが知られ、その抗肥満効果が指摘されているが、このような効果は、大豆タンパク質そのものよりも、構成タンパク質であるβ-コングリシニンでより強いことが報告されている。そしてその作用には、肝臓における脂肪酸合成の抑制および脂肪酸β酸化能の亢進が関与していることが動物実験の結果から明らかにされており、β-コングリシニンは大豆タンパク質のトリグリセリド濃度低下作用および体脂肪低減作用の主体であると考えられている。さらにこれまでの研究で、β-コングリシニンを摂取したラットでは、血清アディポネクチン濃度が対照のカゼインを摂取した場合に比べ、有意に高くなることが観察されている。アディポネクチンは、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの一つで、肝臓や筋肉での脂肪酸β酸化能を亢進することが知られており、β-コングリシニン摂取による脂質代謝改善作用には血清アディポネクチン濃度の上昇も関与していると考えられる。アディポネクチンは、脂質代謝だけでなく、筋肉や脂肪組織へのグルコースの取り込みを促進して糖代謝を改善する作用や、血圧の上昇を抑える作用を示すことも明らかにされており、メタボリックシンドロームのバイオマーカーと考えられている。このことからβ-コングリシニンは、血清アディポネクチン濃度上昇作用を通して、脂質代謝だけでなく、糖代謝や血圧調節を含めた広範な生理作用を示す可能性があると考えられ、メタボリックシンドローム改善に有効な食品成分であることが期待される。ここでは、私たちがこれまでに病態モデル動物を用いて行った摂食試験の知見を中心に、β-コングリシニン摂取の生理機能について紹介する。

略歴

1982年 千葉大学園芸学部農芸化学科卒業、1984年 千葉大学大学院園芸学研究科農芸化学専攻・修士課程修了、同年雪印乳業(株)入社 技術研究所勤務、1989年 千葉大学大学院自然科学研究科博士課程修了(社会人学生)農学博士号取得、2003年 大妻女子大学家政学部助教授、2007年 大妻女子大学家政学部教授(現職)。専門分野は、食品及び栄養化学。穀物中の食物繊維の機能性研究がテーマ。特に、内臓脂肪型肥満、腸内環境の改善に関わる食餌因子について研究。

要旨

水溶性食物繊維に富む穀物として大麦が挙げられる。大麦中の水溶性食物繊維の主成分は β -グルカンである。 β -グルカンは、穀類、キノコ、酵母など自然界に広く分布しているが、構造がそれぞれ異なる。大麦 β -グルカンは、グルコースが β -(1 \rightarrow 4)結合と β -(1 \rightarrow 3)結合した直鎖構造の多糖類である。これまでに、 β -グルカンを高含有する品種の大麦を摂取するヒト介入試験において、以下の肥満関連指標改善効果を明らかにした。1)食後血糖上昇抑制効果を大麦配合ご飯(以下、麦ごはん)および大麦配合パンなどで検証した。食後血糖上昇抑制効果とセカンドミール時の血糖上昇抑制効果は異なるメカニズムであり、後者は腸内発酵が寄与していることが報告されている。2)高コレステロール血症の男性において、血清 LDL-コレステロール濃度の低下効果を12週間麦ごはんの摂取により検証した。3)内臓脂肪面積が100cm²以上の男女が12週間、麦ごはんを1日2回(β -グルカン 4.4g/日)摂取したところ、BMI (Body mass index)と内臓脂肪面積が有意に低下した。内臓脂肪面積の低下に伴い、血清 LDL-コレステロール濃度、収縮期血圧、血清レプチン濃度が低下したことから、大麦の摂取は肥満関連指標の改善に有効であることを明らかにした。

大麦 β -グルカンによる食後高血糖の抑制や血清脂質濃度改善の機序としては、高分子の大麦 β -グルカンの粘性による糖質・脂質の吸収抑制の寄与が大きいと考えられてきた。そこで、高分子(500kDa)の大麦 β -グルカンを添加した餌と低分子(12kDa)の大麦 β -グルカンを添加した餌をマウスに給餌し、脂質の消化吸収に及ぼす影響ならびに肥満関連指標に及ぼす粘性の効果を調べた。その結果、食餌性脂質の排泄促進効果ならびに腹腔内脂肪蓄積抑制効果は高分子 β -グルカン摂取群のみで観察され、 β -グルカンの粘性の寄与が明らかとなった。一方、血清総コレステロール、LDL-コレステロール、レプチン濃度は分子量に依存せず低下した。耐糖能改善作用は、低分子 β -グルカンにおいて顕著であった。インスリンの支配を受ける SREBP-1c の肝臓における mRNA 発現は分子量に依存せず低下した。 β -グルカンの腸内発酵によって生じた短鎖脂肪

酸によって GLP-1 などのインクレチン分泌が亢進し、糖代謝の改善を介して SREBP-1c の mRNA 発現を低下させ、脂質代謝に影響したと考えられた。この SREBP-1c を介した脂質代謝の調節は、高分子 β -グルカンと低分子 β -グルカンでは機序が異なると考えられる。本作用は、 β -グルカン抽出物ではなく、大麦に内在する β -グルカナーゼによって β -グルカンが低分子化した大麦においても、糖や脂質の代謝を改善し、内臓脂肪の蓄積を抑えることを確認した。以上のように、 β -グルカンの分子量に依存した消化・吸収の抑制と分子量に依存しない腸内細菌由来の短鎖脂肪酸による糖・脂質代謝の改善がメカニズムとして存在することが考えられた。さらに、肝臓、脂肪組織、腸管における糖・脂質代謝への影響をマイクロアレイ解析により調べた。その結果、大麦の摂取による肝臓、脂肪組織、回腸の糖代謝関連遺伝子の発現レベルの変動はわずかであった。大麦の摂取による糖代謝の改善作用は、糖の吸収遅延や消化管ホルモンの影響が大きく、遺伝子発現の変化の影響は少ないと推測した。糖代謝に及ぼすメカニズムは、短鎖脂肪酸により L 細胞数が増加し、GLP-1 プールサイズの増加によることを明らかにした。さらに、GPR43 ノックアウトマウスを用いた実験により、大麦の摂取による食後血糖値の上昇抑制作用は、腸内発酵が増加したことによる GPR43 を介した GLP-1 分泌の亢進が寄与していることを明らかにした。

一方、肝臓や血清におけるコレステロール濃度の低下は、 β -グルカンの腸内発酵による短鎖脂肪酸の増加が HMG-CoA レダクターゼをはじめとするコレステロールの生合成に関わる遺伝子の発現レベルを抑制したことによると推定した。大麦の摂取による短鎖脂肪酸の増加が脂質代謝に遺伝子発現レベルで関与する組織は主に肝臓と脂肪組織であると考えられた。現在、胆汁酸代謝を介したコレステロール代謝メカニズムについて検証中である。

略歴

1981 年お茶の水女子大学家政学部食物学科卒業、1988 年同学大学院家政学研究科食物学専攻修了。1993 年同学大学院人間文化研究科より博士(学術)を取得。1994 年長寿科学財団派遣研究員、Baker Medical Research Institute(豪)客員研究員を経て、1997 年お茶の水女子大学生活科学部専任講師。1999 年同学生活科学部助教授、2010 年同学大学院人間文化創成科学研究科教授、2015 年同学基幹研究院自然科学系に配置換え、ヒューマンライフイノベーション研究所長兼任。

要旨

脂溶性の抗酸化ビタミンであるビタミン E は、その強力なラジカル補足作用から、生体膜脂質の過酸化を抑制し、古くから生体内酸化ストレスを消去するアンチエイジングビタミンとして知られている。ビタミン E にはクロマン環に飽和側鎖を持つトコフェロール(Toc)と不飽和側鎖を持つトコリエノール(T3)があり、クロマン環についてのメチル基の位置と数により、 α 、 β 、 γ 、 δ の計 8 種類の同族体がある。生体内利用効率の違いはあるが、どのビタミン E も抗酸化活性をもっている。一方で、特に T3 には抗酸化だけではなく抗炎症作用、コレステロール低下作用、抗ガン作用などがあることが知られており、従来のビタミン E の抗酸化を超えた(beyond anti-oxidant)生理作用が注目されている。

生活習慣病の原因となる肥満は脂肪が過度に蓄積した慢性炎症状態にある。我々は高脂肪食摂取マウスにおける T3 の耐糖能異常やインスリン抵抗性を軽減する可能性と、膵島の機能維持への影響を検討している。これらの結果を含め、ビタミン E の生活習慣病に関連した生理機能と予防・治療効果の可能性について概説する。

骨は破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成によって恒常性が保たれるが、 α Toc が破骨細胞の分化・融合を活性化することが報告された。これは他のビタミン E 同族体には見られない α Toc に特異的な作用であり、抗酸化を介するものでないことや、その詳細な分子制御メカニズムも明らかにされ、ビタミンの多量摂取が骨粗しょう症リスクとなることが危惧された。一方でビタミン E、特に T3 には骨芽細胞を活性化するという報告も多く、その後の多くの研究から、 α Toc による破骨細胞活性化が、直接骨の健康に悪影響与えるということには否定的な見解が多い。

近年、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)や非アルコール性脂肪肝炎(NASH)が日本でも増加している。これらは自覚症状もなく長期間に進行するので、薬物療法というよりは減量や生活習慣の改善が必要である。ビタミン E はいくつかの介入研究による有効性から、NASH 治療ガイドラインで、基礎疾患のない患者への治療法として提唱されている。有用性のエビデンスについてはさらなる大規模研究が求められているが、汎用されているビタミンとしての限界もあるだろう。

これらの疾患予防・治療への関わりから、日常摂取するビタミン E の意義について再考したい。

略歴

1988年 大阪府立大学農学部 卒業、1990年 大阪府立大学大学院農学研究科博士前期課程修了、1992年 大阪府立大学農学部 助手、1998年 大阪府立大学大学院農学研究科にて博士(農学)を取得、同年から2000年まで米国国立衛生研究所 在外研究員、2000年 大阪府立大学大学院農学生命科学研究科 講師、2007年 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 准教授、2012年より大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 教授(現職)、2021年より大阪府立大学生物資源開発センター長を兼任

要旨

骨格筋は、姿勢の保持や身体動作のような物理的な機能以外に、糖や脂質を代謝する生理的な機能も担う。さらに骨格筋はオートクライン的に骨格筋自身、あるいはパラクライン/エンドクライン的に他の組織の生理機能を調節する因子(マイオカイン)を分泌する機能も有する。骨格筋は筋線維の集合体であり、筋線維は大きく速筋線維と遅筋線維の2つに分類される。骨格筋量は、ライフスタイルによって影響を受け、例えば身体活動量が低下する座りがちな生活や加齢によって速筋線維が萎縮し、一方で、寝たきりのような不活動によって遅筋線維が顕著に萎縮する。骨格筋量の減少は運動器の障害をもたらすだけでなく、糖尿病のような代謝疾患に罹患するリスクを高める。昨今、骨格筋量の低下により誘発される身体的不利益を予防・改善するために、食品成分が有する機能を活用する研究が進められている。食品成分はすべての組織で万能に作用できないが、その作用部位と作用機構を紐解くことで、食品成分の有効性を最大限に利用できると期待される。

食事の内容に依存するが、一般的にヒトの血液中で β -カロテン、 α -カロテン、 β -クリプトキサンチンのようなカロテノイドが検出される。これらのカロテノイドは抗酸化活性を有するだけでなく、ビタミンA(all-trans レチノイン酸、ATRA)へと代謝されることから、プロビタミンAに位置付けられる。ATRAは転写因子であるレチノイン酸受容体(RAR)に結合し、RAR応答遺伝子の発現を促進することで生体の調節に寄与する。

高齢者では血中のカロテノイド量が多いと、筋力が強い、あるいは歩行速度が速いことから、骨格筋の健康にカロテノイドが有益性をもつことが示唆される。当研究グループではマウスを使った動物実験で健常状態あるいは廃用性筋萎縮を誘発した状態で β -カロテンが遅筋であるヒラメ筋の筋量を調節することを見出した。講演では、骨格筋の健康増進に寄与する食品成分としてのカロテノイドの有効性に関する知見を紹介するとともに、プロビタミンAがなぜ遅筋に作用するのか、またどのような機構でヒラメ筋量を調節するのかについて、我々が注目しているRAR依存的に発現が増加するマイオカインに関する情報も含め議論したい。