

〈特集：脂質研究のトピックス〉

メタボリックシンドロームにおける機能性脂質の活用

永尾 晃治

Functional lipids in metabolic syndrome

Koji Nagao

Summary Along with the rapid increase in the number of elderly people, chronic diseases of the elderly have come to pose serious problems in Japan both medically and socioeconomically. The metabolic syndrome is a cluster of metabolic disorders, such as abdominal obesity, dyslipidemia, hypertension and impaired fasting glucose, all of which contribute to increased cardiovascular morbidity and mortality. Although the pathogenesis of the metabolic syndrome is complicated and its precise mechanisms have not been elucidated, dietary lipids have been recognized as contributory factors in the development and prevention of cardiovascular risk clustering. Dietary functional lipids suppress the accumulation of abdominal adipose tissue and lipids in the liver and serum, and alleviate hypertension and type 2 diabetes through the transcriptional regulation of lipid and glucose metabolism. In particular, the role of functional lipids as adipocytokine regulators deserves attention with respect to alleviating the metabolic syndrome by dietary manipulation.

Key words: Metabolic syndrome, Adipocytokine, Adiponectine, Obese model animals, Functional lipids

I. はじめに

先進国の中でもとりわけ寿命が長く出生率が低い我が国は世界的にも上位の高齢化社会にあり(表1)¹⁾、国民医療費における生活習慣病治療費の増加抑制が、社会経済的にも最も重要な課題となっている。生活習慣病の原因ならびに発生病理については、その3~6割が過食・運動不足などの生活習慣を基盤とした肥満、特に

内臓脂肪の蓄積に起因しており、日本人では20~25%が肥満を発症しているとの報告がある。「メタボリックシンドローム」は、内臓脂肪型肥満を中心病態として致死的な動脈硬化性疾患(脳梗塞や心筋梗塞)の危険因子が重積した状態を示し²⁾、その予備群も含めると40歳以上の日本人に占める割合は、男性で二人に一人、女性で五人に一人と概算されている。これら40歳以上の国民を対象として2008年4月から始まった特

佐賀大学農学部生命機能科学科食品栄養化学分野
〒840-8502 佐賀県佐賀市本庄町1番地

Laboratory of Nutrition Biochemistry, Department of Applied Biochemistry and Food Science, Saga University, Saga 840-8502, Japan

定健康診断は、メタボリックシンドロームの概念を導入して糖尿病等の生活習慣病の発症や重症化を予防することを目指し、生活習慣を改善するための特定保健指導を必要とする者を的確に抽出するために行われている³⁾。

近年、生活習慣病の発症予防に食品成分の生体調節機能を活用する試みが盛んに行われている。中でも食事油脂の量や質は、疾病の発症や健康維持に大きな影響を及ぼすことが明らかとされており、脂質の栄養生理作用に関する研究が注目されている²⁾。本稿では、メタボリックシンドロームの予防・改善への活用が期待される「機能性脂質 (図1)」の栄養薬理的機能とその作用機序について概説する。

Ⅱ. メタボリックシンドローム

我が国で用いられている診断基準は、2005年に日本内科学会が中心となってまとめたものであり⁴⁾、内臓脂肪蓄積 (内臓脂肪面積100cm²以上) を重要視し、ウエスト周囲径が男性で85 cm以上、女性で90 cm以上を診断のために必要条件とした。以上の内臓脂肪蓄積に加えて、①血清脂質異常 (トリグリセリド値150 mg/dL以上かつ/または高密度リポタンパク質コレステロール値40mg/dL未満)、②血圧高値 (収縮期血圧130 mmHg以上かつ/または拡張期血圧85 mmHg以上)、③高血糖 (空腹時血糖値110 mg/dL以上) の3項目のうち2項目以上を有する場合に、メタボリックシンドロームと診断される。なお

表1 先進国の寿命、出生率及び高齢者人口の予測¹⁾

	寿命 (年齢)		出生率 (子供/女性比)		高齢者人口 (60歳以上%)	
	2010-15	2045-50	2010-15	2045-50	2011	2050
日本	83.7	87.4	1.42	1.84	37.7	56.1
ドイツ	80.6	84.9	1.46	1.87	31.5	51.0
フランス	81.7	85.8	1.99	2.06	28.8	40.5
英国	80.4	84.3	1.87	2.02	27.5	38.6
米国	78.8	83.0	2.08	2.09	22.6	34.5

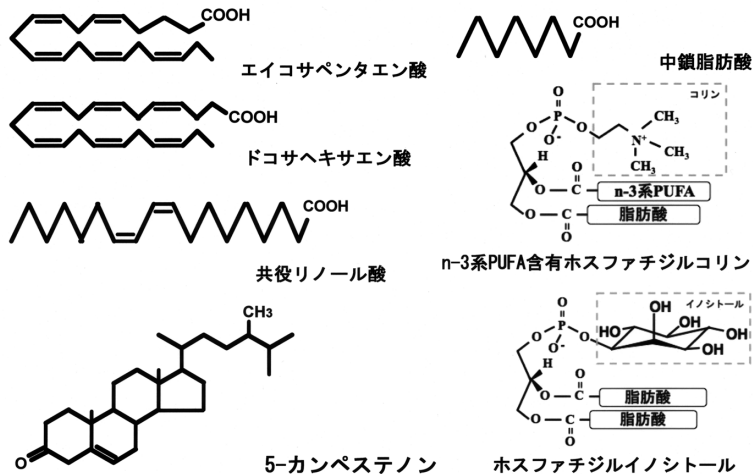


図1 機能性脂質の構造²⁾

「脂肪組織が過剰に蓄積した状態で、BMI 25 kg/m²以上のもの」が「肥満」と定義され、「肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測される場合で、医学的に減量を必要とする病態」を「肥満症」と定義して、その診断基準について策定した、改訂「肥満症診断基準2011」が日本肥満学会により最近発表された⁵⁾。

メタボリックシンドロームの発症病理に関する詳細な理解には未だ不明な点が多く残されているが、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの発見とその生理作用の解明が重要な役割を果たしている³⁾。即ち、従来は余剰エネルギーの貯蔵体としてのみ捉えられていた脂肪組織が、能動的に生理活性物質を分泌して全身の代謝を調節しうる臓器であることが明らかになったことで、肥満とメタボリックシンドローム発症との関連性を説明するエビデンスがもたらされた。肥満は脂肪細胞に慢性炎症を生じさせ、誘導されたTumor necrosis factor- α (TNF α) や Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1) のような炎症性アディポサイトカインは、肥満度の上昇に伴って血中濃度が上昇し、その結果、2型糖尿病の主要病態である末梢組織におけるインスリン感受性低下などを引き起こす³⁾。その一方でアディポネクチンは、その血中濃度が肥満度と逆相関する唯一のアディポサイトカインであり、全身の糖・脂質代謝を正常化する作用が明らかにされている³⁾。従って、血中アディポサイトカインのプロファイル変動が、メタボリックシンドロームの発症と改善に重要な因子であると考えられている。

Ⅲ. 糖・脂質代謝制御に関与する分子機構²⁾

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) は、環境や食事からの刺激に応答する核内転写因子であり、標的遺伝子のPPAR response element (PPRE) に結合する。PPAR α は、主に脂肪酸 β 酸化が盛んな肝臓や褐色脂肪組織に発現しており、そのアゴニストであるフィブレート (gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate など) が脂質低下薬剤として臨床的に用いられている。PPAR β/δ は、全身で発現している。そのアゴニストであるGW501516等には、肥満

症・糖尿病の改善薬としての開発が期待されている。PPAR γ は、主に脂肪組織やマクロファージに発現しており、そのアゴニストであるチアゾリジン誘導体 (roglitazoneやpioglitazoneなど) が糖尿病治療薬として臨床的に用いられている。またPPAR γ 活性化はアディポネクチン産生上昇をもたらし、逆に炎症性サイトカイン発現を抑制することが知られている。

Sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) は、標的遺伝子のsterol regulatory elementに結合する転写因子で、構造の酷似したSREBP1a・1cとSREBP2が存在する。これらは活性化により核内に移行する膜蛋白質で、SREBP1は脂肪酸代謝関連遺伝子の発現調節を、SREBP-2はコレステロール代謝関連遺伝子の発現調節を担っている。

Nuclear factor κ B (NF κ B) は、TNF α や MCP1といった炎症反応やアポトーシスに関連する多くの遺伝子発現を制御する転写因子であり、その発現・活性が、PPAR γ の活性化により抑制されることが報告されている。

以上の他にもRetinoid X receptor、Liver X receptor、Farnesoid X receptors、Hepatic nuclear factor 4などといった転写因子が、メタボリックシンドローム発症時の糖・脂質代謝制御に関わっていることが知られているが、詳細は別稿を参照されたい³⁾。

Ⅳ. メタボリックシンドロームの予防・改善に於ける機能性脂質による分子制御機構

食事油脂、中でもトリアシルグリセロール (TG)、ジアシルグリセロール (DG) やリン脂質の生理機能は、結合している脂肪酸の機能性に大きく影響を受ける。特に炭素鎖中に二重結合を2つ以上含む多価不飽和脂肪酸 (PUFA) には、必須脂肪酸としての役割だけでなく抗肥満作用、抗高脂血症作用や抗癌作用を持つものが多数見出されている。例えば、疫学研究から抗動脈硬化作用等が明らかにされた魚油には、エイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) といった「n-3系PUFA」が多く含まれる。また、焼いた牛肉中から殺癌作用を示すものとして同定された共役リノール酸 (CLA) は、炭素鎖中に共役2重結合をもつ

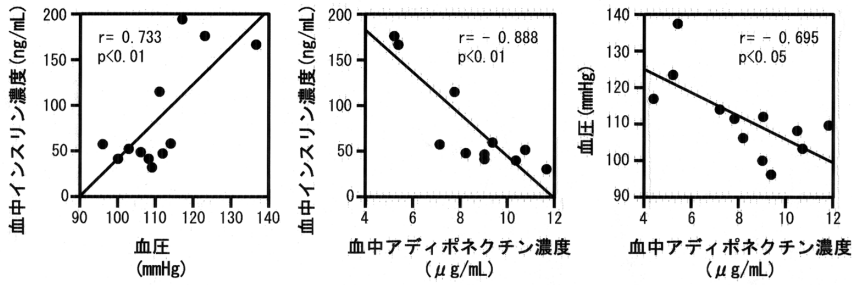


図2 肥満・糖尿病モデル動物において、血中アディポネクチン濃度の上昇は高インスリン血症を改善し、血圧上昇を抑制する⁷⁾

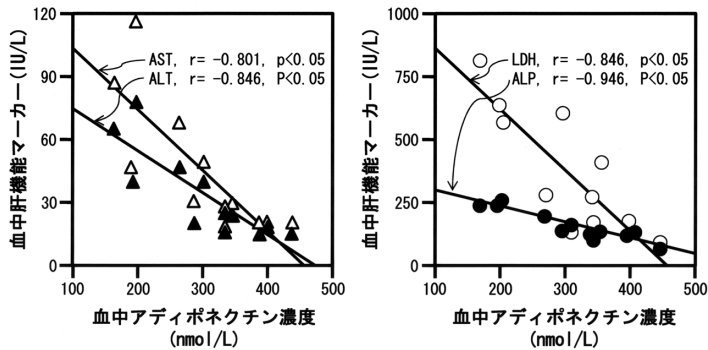


図3 肥満・糖尿病モデル動物において、血中アディポネクチン濃度の上昇は非アルコール性脂肪性肝臓障害を改善する⁸⁾

「共役脂肪酸」の一種である。グリセロールの特定の位置に特定の脂肪酸が結合し、生理活性を示す脂質を「構造脂質」と呼び、グリセロ脂質の構成脂肪酸の結合位置は代謝的運命や生理作用に影響を与える。体脂肪低下作用を目的として開発され、特定保健用食品として市販されている食品油脂「中鎖鎖脂肪酸 (MLCT)」の栄養生理機能も、構造脂質としての特性を利用したものである。そのほかにも「ステロール異性体」に新規栄養生理作用が報告されている。

これら「機能性脂質」の栄養生理作用の機序には、糖・脂質代謝を制御する核内転写調節因子への直接的な作用が示されており、以下に代表的なものを紹介する (図4)。

1. n-3系PUFA²⁾

n-3系PUFAには、脂質代謝の中心臓器である肝臓において、脂肪酸合成系酵素のmRNA発現

を制御する転写因子であるSREBP1cやLXRαの発現・活性を抑制することが報告されている。また脂肪酸分解系酵素のmRNA発現を制御する転写因子であるPPARαに対するリガンド活性を示すことや、糖・脂質代謝に関連する転写因子FXRαを活性化することなどが報告されている。

近年、EPAやDHAが脂肪細胞の分化およびアディポサイトカイン産生に関与する転写因子PPARγのリガンドとして働き、アディポネクチンの産生上昇を介して糖尿病や脂質代謝異常を改善することが報告されている。またストレス応答性転写因子NFκBの活性抑制を介してTNFαおよびMCP1の産生を抑制し、抗炎症作用を発揮することも報告されている。

2. 共役脂肪酸⁶⁾

CLA異性体の構造的な違いと生理活性との関係について、10trans、12cis型CLAが脂質代謝異

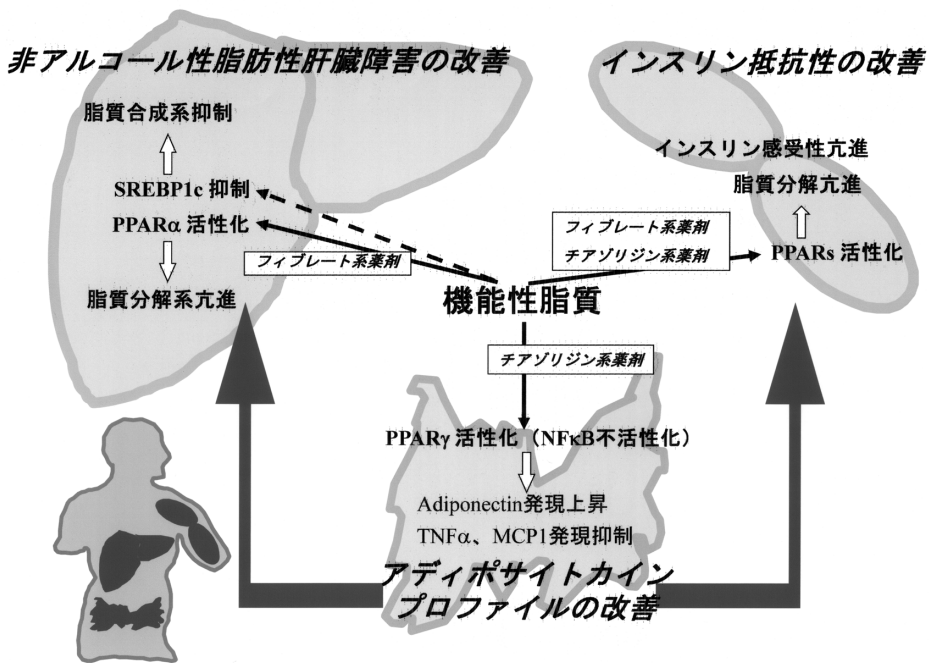


図4 機能性脂質によるメタボリックシンドローム予防・改善作用機序²⁾

常改善や糖尿病改善に対する活性本体であることが示唆されている。その作用機序として、脂質合成系転写因子SREBP1cの発現を抑制し脂質合成を抑制することや、CLAが脂質分解系転写因子PPAR α のリガンドとして下流にある脂肪酸 β 酸化系酵素の遺伝子発現および活性亢進を誘導してエネルギー代謝を活性化していることが報告されている。また他の共役脂肪酸においても、PPAR α に対するリガンド活性を介して脂肪酸分解系遺伝子発現を制御していることが示唆されている。また脂肪細胞においてCLAは、細胞分化関連転写因子PPAR γ のリガンドとして、またストレス応答性転写因子NF κ Bの抑制因子としてアディポネクチン・TNF α ・MCP1の発現に影響することが示され、抗高血圧作用・抗糖尿病作用・抗脂肪性肝臓疾患作用との関連が報告されている(図2、図3)^{7,8)}。

3. ステロール²⁾

コレステロールおよび植物ステロールから誘導したコレステノンおよびフィトステノンに内

臓脂肪や血清脂質を低下させる作用があることが見い出され、中でも5-カンベステノン(Campest-5-en-3-one)に強い抗肥満・抗高脂血症作用が報告されている。その作用機序としては、5-カンベステノンが脂質分解系転写因子PPAR α に対するリガンド活性を示し、脂質分解関連タンパク質の発現・活性およびエネルギー代謝を亢進すること、それと同時に脂質合成関連タンパク質の発現・活性を抑制することも示されている。

4. 中鎖脂肪酸(MCFA)⁹⁾

糖尿病との関係において、MCFA-TGの摂取によりインスリン依存性の糖代謝が亢進される事がヒト試験で示されている。更にラットを用いた実験では、MCFA-TG摂取によりPPAR γ 発現の増加に伴って、血中アディポネクチン濃度が上昇し、糖代謝異常の改善が報告されている。

5. リン脂質²⁾

食事ホスファチジルコリン(PC)の栄養生理

機能について、肝機能の正常化を中心とした脂質代謝異常の改善などが知られており、実験動物におけるコリン欠乏食摂食・オロチン酸投与・長期アルコール投与による脂肪肝・肝硬変の進展に対して抑制的に働くことが報告されている。さらに魚卵から調製したn-3系PUFAを構成脂肪酸として含むPCに、肝臓に於ける脂肪酸合成系遺伝子（ACC、SCD1、SREBP1c）の発現抑制、脂肪酸分解系遺伝子（CPT1a、CPT2、PPAR β/δ ）の発現亢進および血中アディポネクチン濃度上昇作用が報告されている。また食品中に微量に存在するリン脂質であるホスファチジルイノシトールは、アディポネクチン上昇を誘導し、肥満・糖尿病ラットの非アルコール性脂肪性肝臓障害を改善する作用が報告されている。

V. おわりに

以上に紹介した研究は、動物を用いた基礎実験の域を出ないものが多いが、メタボリックシンドロームの予防・改善における機能性脂質活用の可能性を強く示唆するものである。今後、詳細な作用機序の解明や臨床研究に於けるヒトでの予防・改善効果の確認など、更なる研究の進展が期待される。

また、アディポサイトカイン産生制御を介した肥満誘発性病態改善作用は、栄養薬理学研究における新たな標的組織として脂肪組織の重要

性を示しており、更には臨床検査における血中アディポサイトカイン濃度のモニターによる病状把握の必要性も示唆される。

文献

- 1) United Nations Department of Economic and Social Affairs/Population Division: World Population Prospects: The 2010 Revision, 2011.
- 2) Nagao K, Yanagita T: Bioactive lipids in metabolic syndrome. *Prog Lipid Res*, 47: 127-146, 2008.
- 3) 厚生労働省告示第百五十号, 2008.
- 4) メタボリックシンドローム診断基準検討委員: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌*, 94: 188-203, 2005.
- 5) 肥満症診断基準検討委員会: 肥満症診断基準2011. *肥満研究*, 17, 2011.
- 6) Nagao K, Yanagita T: Conjugated fatty acids in food and their health benefits. *J Biosci Bioeng*, 100: 152-157, 2005.
- 7) Nagao K, Inoue N, Wang YM, Yanagita T: Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty (fa/fa) rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 310: 562-566, 2003.
- 8) Nagao K, Inoue N, Wang YM, Shirouchi B, Yanagita T: Dietary conjugated linoleic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease in Zucker (fa/fa) rats. *J Nutr*, 135: 9-13, 2005.
- 9) Nagao K, Yanagita T: Medium-chain fatty acids: Functional lipids for the prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Pharm Res*, 61: 208-212, 2010.