

サルナシの抗生活習慣病食品素材・成分としての開発と作用機構

2011. 3

岩手大学大学院
連合農学研究科
生物資源科学専攻
(山形大学)
倉兼静江

総括

糖尿病,脂質異常症,高血圧などの生活習慣病の発症や悪化には内臓脂肪の蓄積が大きく関わることが明らかになっており、メタボリックシンドロームと診断される人が近年急増し、大きな社会問題となっている。メタボリックシンドロームの発症要因の一つは肥満であり、肥満の予防・改善は重要な課題となっている。近年、食品中の有用成分にはこれらの生活習慣病を予防・改善する機能が見出されており、特にポリフェノール類は多彩な生理機能を持つことで注目を浴びている。

サルナシ(*Acnitidia arguta*)は、豊富豊富なビタミン源であるが、食品化学的機能、生理機能に関する報告は少なく、その可能性は未知数である。そこで、近年問題となっている生活習慣病、特に、肥満、糖尿病、高血圧に対する効果を、その作用機序を含めて明らかにする目的で本研究を行った。

第 1 章では、サルナシ果実の特性を明らかにした。サルナシには、豊富なポリフェノールが含まれていることが明らかとなった。同じマタタビ科のキウイフルーツと比べても 2 倍程度多く、約 0.3%のポリフェノールが含まれていた。桂皮酸類、カテキン類、フラボノイド類など多様なポリフェノールから構成されていた。これまで、サルナシに含まれるポリフェノールとしては、(+)カテキン、クロロゲン酸、(-)エピカテキン、コーヒー酸、P-クマル酸、ルチン、ケルセチンが報告されている (27)。本研究では、プロトカテキユ酸、クロロゲン酸、(+)カテキン、コーヒー酸、プロシアニジン B2、ハイペロサイド、イソケルシトリンの含まれることを明らかにした。その中でも、プロトカテキユ酸、プロシアニジン B2、ハイペロサイド、イソケルシトリンは、これまで、サルナシ中のポリフェノールとしての報告はなく、本研究で新しく報告するものである。また、サルナシ果実中のアミノ酸に関する知見もなく、今回、サルナシ中のアミノ酸としては γ アミノ酪酸(GABA)の含量が最も多く、最近血圧降下作用で注目されるようになったニコチアナミンも微量含まれることが明らかとなった。

第 2 章では、糖尿病に対する効果を検討した。まず、サルナシポリフェノール画分の食後血糖値上昇抑制作用を検討したところ、サルナシポリフェノール画分はデンプンまたはマルトース負荷時の食後血糖値の上昇を有意に抑制し、糖質消化酵素活性阻害作用が示唆された。そこで、 α -グルコシダーゼに対する阻害作用を検討したところ、サルナシポリフェノール画分はマルターゼ活性を強く阻害し、イソケルシトリンとハイペロサイドを含む画分でもつとも強い醒書作用を示すことが明らかとなった。

グアバ葉、桑葉など様々な植物の抽出流の α -グルコシダーゼ阻害作用が明らかとなっており、その作用成分にポリフェノールが関与しているという報告が多い (38,45,46)。このような効果を示す食品または食品成分を摂取することで、過剰な糖の吸収が抑制され、日常から効果的に糖尿病、肥満を予防できると考えられた。

第 3 章では、前章の結果をうけて、サルナシポリフェノール画分の抗肥満作用を食餌誘導

性肥満モデルマウスを用いて検討した。肥満は、メタボリックシンドロームの発症の重要な要因の一つとされ、蓄積した内臓脂肪は肥大化し、悪玉アディポサイトカインの分泌によってインスリン抵抗性を発症し、各疾病を誘発する。従って、肥満の予防は、各種疾病の予防にも繋がる。本実験では、高脂肪・高シヨ糖食を摂取させたマウスの体重、内臓脂肪量が有意に増加し、血中の遊離脂肪酸(FFA)、血糖値、レプチン、TNF- α c(Tumor necrosis factor- α)値が有意に上昇した。このことから、高脂肪・高シヨ糖食を摂取することで、肥満となり、内臓脂肪の蓄積によって悪玉アディポサイトカインが分泌され、インスリン抵抗性を発症したと考えられる。そのため、肥満にともなう血糖値の上昇も観察された。しかし、サルナシポリフェノール画分を摂取させることで、体重増加と内臓脂肪の蓄積に抑制傾向がみられた。血中の中性脂肪、FFA、血糖値、TNF- α 値は有意に低値を示した。肝臓についてDNAマイクロアレイによる遺伝子発現解析を行ったところ、サルナシポリフェノール画分の摂取によつてFABP(Fatty acid binding protein)の発現が上昇していた。このことによって、FFAの細胞内への取り込みが促進され、FFAがPPAR(Peroxisome proliferator Activated Receptor)のリガンドとして作用し、脂肪酸の β 酸化、抗炎症作用、酸化ストレス、細胞増殖などに関わる標的遺伝子の発現を調節している可能性が推察された。また、炎症4生サイトカインのMCP-1(Monocyte Chemotactic Protein - 1)と転写因子であるAP-1(Activator protdn-1)の発現が抑制されたことにより、その下流のTnf- α の産生が抑制されていること、また、脂肪酸合成やインスリン抵抗性に関わるSREBPs(Sterol Regulatory Element Binding Protein)が結合するプロモーター領域を持つp21(cyclin - dependent kinase inhibitor 1)の発現が抑制されていることから、このことが血中の中性脂肪、FFA値の低下と関連していることが推察された。

これらのことから、サルナシポリフェノール画分は、脂質代謝やインスリン抵抗性を遺伝子レベルで制御し、抗肥満作用、インスリン抵抗性改善作用を示していることが示唆された。

第4章では、前章においてポリフェノール画分が抗糖尿病作用を有することが示唆されたため、サルナシポリフェノール画分の抗糖尿病作用をKK-Ayマウスを用いて検討した。また、第2章で最も強いマルターゼ阻害活性を示したイソケルシトリンについても、同様にKK-Ayマウスを用いて抗糖尿病作用を検討した。サルナシポリフェノールの摂取で、耐糖能試験(OGTT)における血糖値上昇が有意に抑制され、インスリン抵抗性の原因となるTM- α 、FFAの分泌が抑制され、インスリン抵抗性改善因子である高分子アディポネクチンの分泌が上昇した。また、脂肪酸合成酵素の活性抑制と β 酸化酵素であるACO(acyl - CoA oxidase)活性が克進したことから、脂質代謝の改善作用も有することが示唆された。サルナシポリフェノール画分中でも多く含まれ、強いマルターゼ阻害作用を示したイソケルシトリンの摂取では、サルナシポリフェノール画分の摂取の場合と同様にOGTTにおける血糖値上昇抑制、肝臓脂質の蓄積抑制を示した。また、肝臓中の脂質低下やインスリン抵抗性の改善に関わることが予想されるPPAR α の遺伝子発現は、イソケルシトリンの摂取で上昇

した。このことが CPT(Carnitine palmitoyltransferase)の遺伝子発現を誘導し、CPT が高い活性を示し、脂質代謝を克進していることも推察された。また、PPAR α の活性化は、MCP-1の発現、マクロファージの浸潤を抑制し、炎症を低減させ、肥満症、メタボリックシンドロームを改善していることが推察される。なお、第3章において、サルナシポリフェノールを食餌誘導性肥満モデルに摂取させた実験でも、FABPがPPARのリガンドとして作用し、肝臓脂質蓄積抑制などの効果を生じ、炎症性サイトカインであるTNF- α の産生を抑制する可能性が示されており、同一の知見が得られている。

第5章では、サルナシの血圧降作用の検討を行った。アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害活性の高かったDiaion吸着部分のSPまたはXAD吸着部分のSX画分をSHRに経口投与したところ有意な血圧降下作用を示した。SX群の投与量がSP群の1/3であったことから、SX画分はより強い血圧上昇抑制作用を有する物質を含むことが推察された。また、SX画分が強いACE阻害活性を示したことから、その作用機構の一つとして含有成分による直接的なACEの阻害が考えられた。なお、本研究で強いACE阻害作用を示す画分に含まれているハイペロサイドとイソケルシトリンには、一酸化窒素(NO)を介する血管内皮依存性弛緩作用が報告されている(104)。サルナシに含まれるイソケルシトリンとハイペロサイドにも同様の経路を介して血圧降下作用を示していることが推察される。

以上のことから、本研究では、サルナシは豊富なビタミン源だけではなく、抗糖尿病、血圧降下と関わる多種多様なポリフェノールを含むことが明らかとなった。また、サルナシポリフェノールとして新たに含まれることが明らかとなったイソケルシトリンとハイペロサイドには、 α -グルコシダーゼ阻害作用、ACE阻害作用が示された。また、これら成分を含むサルナシポリフェノールには、核内受容体であり脂肪酸 β 酸化酵素や炎症性サイトカインの制御に関わる遺伝子PPAR α の発現を上昇させることで、脂質蓄積抑制、さらにはインスリン抵抗性を改善している可能性も示され、これらのことが、抗糖尿病、抗肥満作用を示していることが推察された。また、サルナシは血圧降下作用も有し、生活習慣病を予防する上で効果的な食品であることが示唆された。