

木質系バイオマス・リグノフェノールを有効成分とする 肥満に起因する動脈硬化症の予防改善剤の開発

佐藤 伸¹⁾、向井 友花¹⁾、乗鞍 敏夫¹⁾、藤田 修三¹⁾

1) 青森県立保健大学

Key words ①リグノフェノール、②脂質代謝、③トリグリセリド、
④脂質合成転写因子

I. はじめに

肥満は、脂質異常症、2型糖尿病などの生活習慣病や睡眠時無呼吸症候群などの疾患の重要な危険因子としてよく知られている。それゆえ、今日の高齢社会における健康寿命の延伸やQOLの改善を図る上で、肥満の改善は急務である。

リグニンとは、植物の細胞壁を構成する主要成分であり、また、不溶性食物繊維としての機能を有することが知られている。日常生活で、我々はリグニンを摂取しているものの、その構造上、そのまま抽出することは困難であるため、天然リグニンの生理調節機能はほとんどわかっていない。一方、リグノフェノール (Lignophenol, LP) は「相分離変換システム」という反応により得られる天然リグニンの分子構造を高度に保持した新しい素材である。また、地球上のリグニン量は、セルロースに次いで多く、さらにリグノフェノールは木材をはじめ、廃棄される稲わらや間伐材等から簡単に分離抽出できるので、原材料は十分量あり、安価に提供でき、加えて木質系バイオマスの再資源化をも図ることができるのは本研究の大きな優位性でもある。これまで、我々は、培養細胞を用いて脂肪酸添加によって引き起こされる脂質代謝異常が LP によって改善されることを報告した¹⁾。しかし、肥満における脂質代謝異常に及ぼす LP の影響に関する知見はほとんどない。

II. 目的

肥満における LP の生理調節機能を明らかにするために、高脂肪食を摂取した肥満モデルラットの脂質代謝異常に及ぼす LP の影響を検討する。もし、改善するならば、脂質代謝に関与する脂質合成転写因子の発現に及ぼす LP の影響を検討する。

III. 研究方法

本研究は、青森県立保健大学動物実験委員会の承認を得て、すべて「青森県立保健大学動物実験に関する指針」に従って実施された。

Sprague-Dawley 雄性ラット (5 週齢) を対照群 (C 群)、1.0%LP 投与群 (1.0%群)、40%高脂肪食群 (0%HF 群)、0.5%LP 含有脂肪食群 (0.5%HF 群)、1.0%LP 含有高脂肪食群 (1.0%HF 群) に分けた。LP は三重大学の船岡研究室から提供いただいた。体重、摂餌量を測定した。投与後 8 週に血漿を得、直ちに臓器、脂肪組織を摘出し重量を測定した。血漿中のグルコース、トリグリセリド、総コレステロール、インスリンの各濃度を測定した。肝臓からの総 RNA を抽出し、逆転写酵素を用いて cDNA を合成した。cDNA を用いてリアルタイム PCR 法により脂質合成転写因子の mRNA 発現を評価した。

IV. 結果および考察

1. 体重、摂餌量、臓器重量に及ぼす LP の影響の変化

投与期間中の C 群と 0%HF 群の体重を比べると、0%HF 群の体重は投与後 2 週から有意に増加した。0%HF 群と LP を投与した各 HF 群を比べると、有意な差はみられなかった。

摂餌量については C 群と各 HF 群を比べると、有意な差は認められなかった。また 0%HF 群と LP を投与した HF 群を比べると、投与後 2 週で 0.5%HF 群の摂餌量の減少がみられたが、そのほかの期間では認められなかった。

1.0%HF 群の肝臓重量は C 群に比べて増加したが、他の群間での差は認められなかった。1.0%群の相対肝重量は、C 群に比べて有意に増加していた。0%HF 群の精巣周囲脂肪重量は C 群あるいは 1.0%群に比べて有意に増加した。このことは、高脂肪食摂取による結果と推察された。一方、0.5%HF 群の重量は 0%HF 群に比べて減少傾向がみられた。しかし、1.0%HF 群の精巣周囲脂肪重量は、0%HF 群の重量と変化はなかった。

2 血液生化学検査値に及ぼす LP の影響

群間のグルコース、インスリンおよび総コレステロールの各濃度には著しい差はみられなかった。一方、トリグリセリド濃度は 0%HF 群に比べて 0.5%および 1.0%HF 群で有意な減少が認められた。このことは、LP は、血漿中のトリグリセリドを低下させる作用を有していることを示していた。

3. 脂質合成転写因子の発現に及ぼす LP の影響

脂質合成転写因子は、脂肪合成酵素などの遺伝子発現を調節する転写因子であり、その活性の過剰な増加は肥満をはじめとする生活習慣病の「引き金」となる。それゆえ、肥満に関連する脂質代謝異常を改善するためには、脂質合成転写因子の過剰な活性を抑制することが重要なキーの 1 つとなる²⁾。脂質合成転写因子には 3 つの分子種があり、インスリン抵抗性や過食などにより過剰に活性化することが知られている³⁾。本研究では、肝臓中の脂質合成転写因子の mRNA が C 群に比べて 0%HF 群で増加した。一方、LP 投与した HF 群では有意に減少した。

以上のことから、今年度の本研究では、高脂肪食摂取による食餌性肥満ラットに LP を投与し、脂質代謝に及ぼす影響を検討した。以下のことが明らかになった。LP 投与した肥満ラットでは、非投与群の肥満ラットに比べて、①用量依存的ではなかったが、脂肪組織重量の減少がみられた、②血漿中トリグリセリド濃度は減少した、さらに、③脂質代謝に関わる脂質合成転写因子の mRNA 発現の低下が認められた。

VI. 文献

- 1) Norikura T, et al., *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 107: 813-7.
- 2) Eberlé D, et al., *Biochimie* 2004; 86: 839-48.
- 3) Shimano H. *FEBS J* 2009; 276: 616-21.

VII. 発表

Mukai Y, Norikura T, Fujita S, Mikame K, Funaoka M, Sato S.
Effect of lignin-derived lignophenols on vascular oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 2011; 348: 117-24.