

玄米由来有効成分による食行動改善効果の分子機序の解明と応用 Attenuation of the preference for dietary fat by a brown rice-specific component

小塚智沙代・益崎裕章

欧米型のライフスタイルが普及し、世界的に肥満・2型糖尿病が急増している。その原因の1つである高脂肪食に依存した食生活に焦点を当てて研究を進める過程で、私たちは玄米に特有に含まれる有効成分の γ -オリザノールが摂食中枢である視床下部に作用して高脂肪食に対する嗜好性を和らげ、自然に健康的な食生活への回帰を促すことを見出した。臨床応用に向けては作用効率の高さが求められることから、ナノ粒子化技術を活用し、その向上を試みた。その結果、通常の γ -オリザノールとして摂取する場合に比較して格段に少ない投与量で強力な効果を発揮する γ -オリザノールナノ粒子の作出に成功した。肥満のみならず、多くの現代女性が抱える「食」の問題の克服につながる食品由来有効成分としての応用が期待される。

Global prevalence of obesity and type 2 diabetes mellitus is dramatically increasing, and there is a strong need for more effective and safer therapies. Especially, artificial energy-dense fatty foods may promote overeating and weight gain. In this context, we demonstrated that γ -oryzanol, a brown rice-specific component, acts directly on hypothalamus and attenuates the preference for dietary fat. High fat diet (HFD) induces endoplasmic reticulum (ER) stress in hypothalamus and increases preference for dietary fat, leading to vicious cycle of HFD consumption. On the other hand, γ -oryzanol prevents HFD-induced exaggeration of hypothalamic ER stress and attenuated the preference for dietary fat. Moreover, to enhance effectiveness, we made a nanoparticle-encapsulated γ -oryzanol. The preference for dietary fat was even more strongly suppressed by treatment with very-low-dose nanoparticle-encapsulated γ -oryzanol compared to regular particle of γ -oryzanol. Our data suggest that γ -oryzanol may have potential not only for the treatment of obesity and type 2 diabetes but also for the women's health in humans.

Key words: Gamma-oryzanol, obesity, diabetes mellitus, feeding behavior

Chisayo Kozuka, Hiroaki Masuzaki

琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝血液膠原病内科学講座 (第二内科)

Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology, Rheumatology (Second Department of Internal Medicine), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

1. はじめに

生活習慣の欧米化を背景に、先進国のみならず途上国においても肥満・2型糖尿病が急増しており、地球規模の健康問題となっている。特に女性においては健康や美への意識が高まる一方で、社会進出により女性のライフスタイルが多様化し、不規則な食生活や栄養の偏り、肥満、過度の痩身志向など、「食」に関する深刻な問題が生じている。とりわけ、ジャンクフードやファストフードに代表される高脂肪食への依存は母親から子供に受け継がれる可能性も報告されており、食生活の改善が母親だけでなく子供世代の健康にも重要である。私たちは玄米由来成分 γ -オリザノールが“高脂肪食に対する嗜好性”を軽減させ、食生活の改善を促すことを報告してきた。本稿では、私たちのこれまでのマウスを用いた解析による研究成果と臨床応用に向けた取り組みについてご紹介したい。

2. 玄米由来有効成分 γ -オリザノール

玄米とは稲の果実、籾から籾殻のみを取り除いたものであり、玄米からぬかと胚芽を取り除いて胚乳のみの状態にしたものが精白米である。玄米はかつて「完全食」と呼ばれたように食物繊維やビタミンB群をはじめ豊富な栄養成分が含まれており、近年では、食後の血糖値の上昇が緩やかな食品、低GI (glycemic index) 食品としても注目される。沖縄県のメタボリックシンドローム患者を対象に行われた研究(「玄米食の内臓肥満および糖脂質代謝に及ぼす影響」試験; BRAVO 研究)では、玄米が食後の血糖値、インスリン値の上昇を抑えること、さらに、1日3食の主食を2ヶ月間玄米に替えることで、体重減少や糖・脂質代謝の改善、血管機能が改善することが示された¹⁾。アメリカで行われた疫学研究においても、玄米が白米に比べ糖尿病の発症リスクを減少させることが報告されている²⁾。このような玄米の効果の分子メカニズムを明らかにする過程で、私たちが見出した物質が γ -オリザノールである。

γ -オリザノールは1953年に土屋、金子らにより

玄米中から分離抽出された数種のトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステル化合物で、米ぬかに含まれる玄米特有の物質である³⁾(図1)。 γ -オリザノール

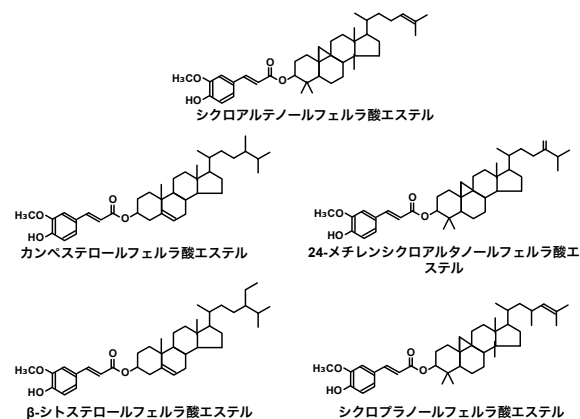


図1. γ -オリザノールの構造 (文献10より引用改変)

オリザノールは視床下部におけるカテコールアミンの代謝に作用し自律神経系の機能を調整することから更年期障害や過敏性腸症候群の治療薬として、また、コレステロール吸収抑制、肝コレステロール生合成抑制作用を有することから高脂血症治療薬としても臨床応用されており、高容量の投与においても特記すべき副作用を認めない^{4,5)}。抗酸化作用やメラニン生成抑制作用、紫外線吸収作用をもつことから化粧品や食品添加物にも幅広く応用されている⁵⁾。

3. 経口投与後の γ -オリザノールの体内動態

ウサギを用いた実験により、経口投与された γ -

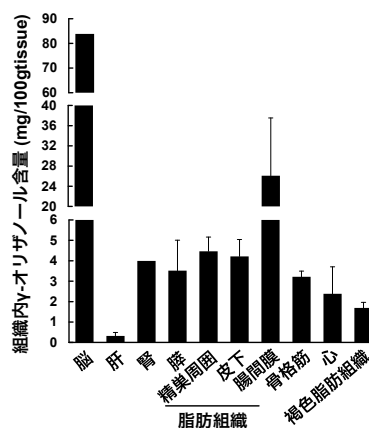


図2. γ -オリザノールの経口投与1時間後の体内分布 (文献7より引用改変)

オリザノールは投与後1時間以内に血中から組織へ移行し、肝臓で代謝されることが示されている⁶⁾。そこで私たちはマウスに対して γ -オリザノールを経口投与し、1時間後の組織における含量を高速液体クロマトグラフィーにより評価した。その結果、脳に非常に多くの γ -オリザノールが検出された。脳に次いで、内臓脂肪組織、皮下脂肪組織、膵臓など脂質含量の多い組織に多くの分布を認められた⁷⁾ (図2)。

4. γ -オリザノールによる高脂肪食に対する嗜好性軽減効果

マウスはヒトと同様に高脂肪食への嗜好性が強い動物であり、通常食と高脂肪食を選択させると高脂肪食を好んで肥満する。しかしながら、 γ -オリザノールを投与することにより、マウスは通常食を好んで食べるようになる⁸⁾。私たちは高脂肪食に対する嗜好性が変化するメカニズムとして、視床下部における小胞体(ER)ストレスに注目した。小胞体はタンパク質の合成、修飾、立体構造への折りたたみをつかさどるオルガネラである。正常に折りたたまれないタンパク質が小胞体に蓄積し、小胞体ストレス応答(unfolded protein response: UPR)が活性化した状態がERストレスである。肥満モデル動物の視床下部ではERストレスの亢進により摂食抑制ホルモンであるレプチンが効かなくなる状態(レプチン抵抗性)に陥ることが示されている⁹⁾。私たちの検討においても既報の通り、食餌性肥満マウスでは視床下部におけるERストレスが亢進していたが、 γ -オリザノールを経口投与することにより、容量依存的に視床下部におけるERストレスの亢進が抑制された。また、高脂肪食摂取に伴う血中レプチン値の上昇やレプチン抵抗性も改善していた。一方、ERストレス抑制剤を投与しERストレスを抑制したマウスに通常食と高脂肪食を選択させると、対照マウスに比べ通常食を好んで選択することから、視床下部におけるERストレスが高脂肪食に対する嗜好性に関与していることが示唆される⁸⁾ (図3)。

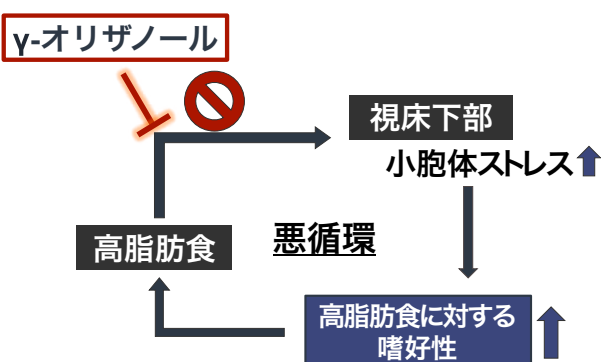


図3. γ -オリザノールは視床下部のERストレスを軽減することにより、高脂肪食への依存に陥る悪循環を遮断する

5. 臨床研究に向けた取り組み

γ -オリザノールは自身がステロール骨格を持つと同時に、コレステロール吸収阻害作用を有するユニークな物質である¹⁰⁾。そのため、経口摂取時の消化管からの吸収効率が悪く、高濃度での投与では糖代謝や食行動への作用が弱まる。臨床応用に向けては、吸収効率の高い投与経路や投与量の検討が必要である。そこで私たちはナノ粒子化技術を活用し、 γ -オリザノールの吸収効率を向上させることを試みた。その結果、通常の粒子と比較して1/10,000以下の投与量で著明に高脂肪食に対する嗜好性を軽減させることができた。

6. おわりに

玄米に含まれる γ -オリザノールは中枢に作用し、食の嗜好性の変化をもたらすことにより自然に食行動を改善させる。肥満のみならず、多くの現代女性が抱える「食」の問題の克服につながる食品として、玄米や γ -オリザノールの可能性が期待される。

[文献]

- 1) Shimabukuro M, Higa M, Kinjo R, et al. "Effects of the brown rice diet on visceral obesity and endothelial function: the BRAVO study." *Br J Nutr*. 2013; 1-11.
- 2) Sun Q, Spiegelman D, van Dam RM, et al. "White Rice, Brown Rice, and Risk of Type 2

- Diabetes in US Men and Women.” *Arch Intern Med.* 2010; 170:961-969.
- 3) 金子良平、土屋知太郎. 『東京工業試験所報告』 1954; 49:142.
 - 4) 石原 実, 伊藤 祐正, 中北 武男, ほか. 「更年期障害に対する γ -オリザノールの臨床効果: 血清過酸化脂質に関して」『日本産科婦人科学會雑誌』 1982; 34:243-251.
 - 5) Cicero AF, Gaddi A. “Rice bran oil and gamma-oryzanol in the treatment of hyperlipoproteinaemias and other conditions.” *Phytother Res.* 2001; 15:277-289.
 - 6) 藤原寛、平岡瑠美、川島裕造. 「フェルラ酸トリテルペンアルコールエステル (γ -Oryzanol) の吸収、排泄、体内分布および代謝について」『薬物療法』 1972; 11:12-30.
 - 7) Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, et al. “Gamma-oryzanol protects pancreatic β -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice” *Endocrinology.* 2015 in press
 - 8) Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, et al. “Brown rice and its component, γ -oryzanol, attenuate the preference for high-fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice.” *Diabetes.* 2012; 61:3084-3093.
 - 9) Ozcan L, Ergin AS, Lu A, et al. “Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance.” *Cell Metab.* 2009; 9:35-51.
 - 10) Kozuka C, Yabiku K, Takayama C, et al. “Natural food science based novel approach toward prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: recent studies on brown rice and γ -oryzanol.” *Obes Res Clin Pract.* 2013; 7:e165-e172.