HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	糖・脂質代謝改善に寄与するβ-コングリシニンおよび魚油併用効果の基礎研究 [全文の要約]
Author(s)	和根﨑, 智
Citation	北海道大学. 博士(水産科学) 甲第15256号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/89931
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。
Note(URL)	https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
File Information	Satoshi_Wanezaki_summary.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

主論文の要約

博士の専攻分野の名称：博士（水産科学）　　　　　氏名：和根﨑　智

学 位 論 文 題 目

糖・脂質代謝改善に寄与するβ-コングリシニンおよび魚油併用効果の基礎研究

近年の食の欧米化や運動不足などの生活環境の変化に伴い肥満、高脂血症、糖尿病などメタボリックシンドロームの増加が国内外で社会問題となっている。肥満は様々な代謝系疾患発症の危険因子とされ、世界規模での糖尿病患者の増加は社会問題であり、食品による予防や改善を含めた解決策が望まれている。そのような中、日本食の持つ健康機能が注目され、日本食に含まれる食品成分の健康機能について種々の研究がなされている。代表的な日本食の素材として、米、味噌、魚介類、大豆を含む野菜などがあげられる。魚介類に含まれる魚油は EPA や DHA などの n-3 系多価不飽和脂肪酸（PUFA）を構成脂肪酸として豊富に含んでおり、これまでに脂質代謝改善作用や血糖値低下作用、抗炎症作用など多くの研究結果が報告されている。大豆は大豆タンパク質や大豆イソフラボンを中心に研究が進められ、特に貯蔵タンパク質の一つである β-コングリシニンは血中中性脂肪低下や抗肥満、血糖値低下作用が報告されている。β-コングリシニンの作用機序については肝臓における脂肪酸代謝に関わる研究が種々報告され、筆者らも OLETF ラットを用いた検討により肝臓の脂肪酸代謝酵素制御により、非アルコール性脂肪肝の改善効果を報告している。しかしながら肝臓における脂質のみならず糖代謝を含めた包括的な代謝変動は検討されておらず、作用本体についても不明な点が多い。一方で食事は本来、食品成分を複合的に摂取しているにも関わらず、機能性研究の多くは単一成分の評価に留まっている。そこで、本研究では β-コングリシニンの糖・脂質代謝改善作用について、新たに肝臓でのエネルギー代謝関連遺伝子変動への影響と、活性本体の解明を検討するとともに、日本食の代表的な成分である β-コングリシニンと魚油の併用効果について、最近食品の生理機能との関与が注目されている腸内細菌叢への影響を併せて検討した。

本論である第２章では、β-コングリシニンの糖・脂質代謝改善作用についてⅡ型糖尿病モデルである GK ラットを対象とし、DNA マイクロアレイ解析を用いて肝臓における網羅的遺伝子発現変動について検討した。その結果 β-コングリシニン摂取において空腹時血糖値の有意な低下を確認した。肝臓の発現変動遺伝子において、β-コングリシニン摂取群はコントロール群との間において明確に異なるクラスターを形成したことから、β-コングリシニンの摂取は肝臓における遺伝子発現に影響を与えていることが示された。そこで発現変動遺伝子を用いて GO term により関連代謝経路を推定したところ、糖代謝や脂肪酸代謝、コレステロール代謝に関わる経路が選抜され、さらに個々の変動遺伝子の増加/低下を検討したところ、肝臓での脂肪酸代謝に強く作用することで、糖代謝やコレステロール代謝などのエネルギー代謝の恒常性に関わる代謝系全体の因子に作用していることを明らかにした。さらに、KEGG による解析においては、肥満やインスリン抵抗性の発症、予防に深く関連があるとされる PPAR シグナル代謝系への関与が見られ、β-コングリシニンの摂取により増加が確認された血中でのアディポネクチン増加との関連が推察された。

そこで第３章では β-コングリシニンの活性本体の解明として、3T3-F442A 脂肪細胞を対象とした TNFα 刺激によるアディポネクチン低下を抑制する作用を指標とし、活性成分の検討を行ったところ、β-コングリシニンの人工消化物に効果を確認し、消化物の合成吸着樹脂分画により得られた疎水性画分に強いアディポネクチン産生活性を見出した。大豆中のイソフラボンがアディポネクチン産生に関わるといった先行研究があるが、本検討においてはイソフラボンを除去してもその効果が消失しない事から β-コングリシニン中のアディポネクチン産生に関わる強い活性のもつ成分は、人工消化により産生される特定のペプチドによるものであることを示した。食品由来の配列ペプチドが脂質代謝や糖代謝に作用することが報告されており、筆者も β-コングリシン消化物の分画物による肝臓脂肪酸合成抑制効果について報告している。しかしながらペプチドによる脂肪細胞でのアディポネクチン産生に作用する報告はなされていないことから新たな活性本体として注目される。そこで β-コングリシニンの一次配列情報を活用したペプチドマッピングにより、存在する可能性のある配列ペプチドを推定し、合成ペプチドにより評価を実施した。本検討にて評価した合成ペプチドにおいては明確な活性を示す特定のペプチドは確認されなかったが、人工消化物の粗画分で強い効果を確認したこと、ならびに消化物中には様々なペプチドが含まれていることを合わせて考察した上で、アディポネクチン産生には β-コングリシン中に含まれる複数のペプチドが関与している可能性が考えられた。今後消化酵素により産生さ

れるペプチドの配列特異性や複数のペプチドによる作用等、さらに詳細な検討が必要であるが β-コングリシニン由来のペプチドがアディポネクチン産生に関与することは、β-コングリシニンのもつ糖・脂質代謝改善効果の作用機序として有益な知見である。

第４章では食事摂取による複数成分による機能性評価としてⅡ型糖尿病/肥満モデルである KK-*A^y* マウスを対象として、糖、脂質代謝改善作用における魚油と β-コングリシニン併用摂取での検討を行った。魚油と β-コングリシニンの併用摂取群は血糖値低下作用および脂質代謝改善作用を認めた。すなわち併用摂取により魚油および β-コングリシニンが示す作用が減弱することなく維持されることが確認された。さらに、併用群では魚油および β-コングリシニンを含まない食事摂取のコントロール群と比較して、腸内細菌叢に変化がみられた。特に短鎖脂肪酸の産生に関わる腸内細菌種として報告されている Coriobacteriaceae の存在比に有意な差が確認された。すなわち本検討において、魚油と β-コングリシニンの併用摂取により肝臓におけるエネルギー代謝に関わる遺伝子発現変化に加え、腸内細菌叢への影響が示されたことから、魚油と β-コングリシニンの併用摂取による糖・脂質代謝改善効果において、従来報告されている肝臓や筋肉組織への作用に加え、新たに腸内細菌叢の調節を介した作用機序が推察された。

以上、本研究成果は日本食に含まれる代表的な食材である大豆の機能成分として β-コングリシニンの糖、脂質代謝改善作用の作用機序解明に新たな知見を得た。さらには β-コングリシニンと魚油との併用効果を検討することで、食品成分の複合的な健康機能を明らかにした。今後ヒト試験における検証は必要であるが、魚油や β-コングリシニンを含む魚介類や大豆は日本食の代表的な食材であることから、本研究成果は日本食の健康機能研究における基礎知見として意義深いものである。