

トピックス

共役リノール酸の抗肥満・抗高脂血症作用とその機序

佐賀大学農学部応用生物科学科

柳田 晃良, 永尾 晃治

はじめに

食生活や生活スタイルの変化が原因となって発症する生活習慣病(癌, 高脂血症, 動脈硬化, 糖尿病, 高血圧)は日本を含め先進工業国における死亡原因の約半数を占め, 人口の高齢化が急速に加速するなかにあつて, 今や医学

領域のみならず社会経済的にも最も重要な課題となっている. この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. その発症予防として

は, 食事への食品機能性成分の導入が有効であると考えられているが, なかでも食事脂肪の量や脂肪酸の質が大きな影響を及ぼすことが知られている. 近年, 最も注目されている脂肪酸の一つに, 必須脂肪酸リノール酸の位置・幾何異性体である共役リノール酸がある. 共役リノール酸は, 炭素鎖中に共役二重結合を持つことを特徴とし, 乳製品や肉製品に含まれる脂肪酸である^{1,2)}. これまでの研究において, 抗ガン作用, 抗動脈硬化作用および抗肥満作用などが報告されているが³⁻⁵⁾, その作用機序に関して未解明の点を多く残している. 本稿では, われわれが肥満モデル動物およびヒト肝臓モデル細胞を用いて明らかにした共役リノール酸の抗肥満・抗高脂血症作用とその機序についての知見を紹介する.

1. 共役リノール酸異性体混合物の生理作用

一般に研究用およびサプリメントとして市販されている共役リノール酸は, リノール酸をアルカリ共役化することにより生成されており, 主な異性体として9シス11トランス型CLAと10トランス12シス型CLAをほぼ等量の割合で含んでいる. われわれはまず, このようなCLA異性体混合物を1%添加した食事で2週間飼育することにより, 肥満モデル動物OLETFラットの高脂血症の発症と内臓脂肪の蓄積を抑制できることを報告した⁶⁻⁹⁾. その作用機序としては, 肝臓における脂肪酸合成系の抑制と脂肪酸酸化系の亢進が確認された. 特に脂肪酸酸化系の亢進については, 脂肪組織および筋肉中でも認められ, 全身における脂肪酸燃焼の亢進が主要な作用であることが示された.

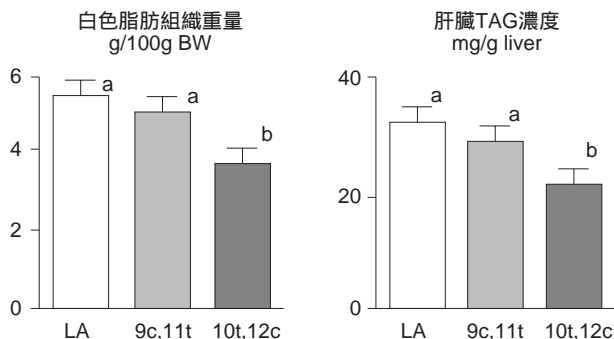


図1 CLA異性体が肥満ラットの病態発症に及ぼす影響
^ap < 0.05で有意差あり.
TAG: トリアシルグリセロール.

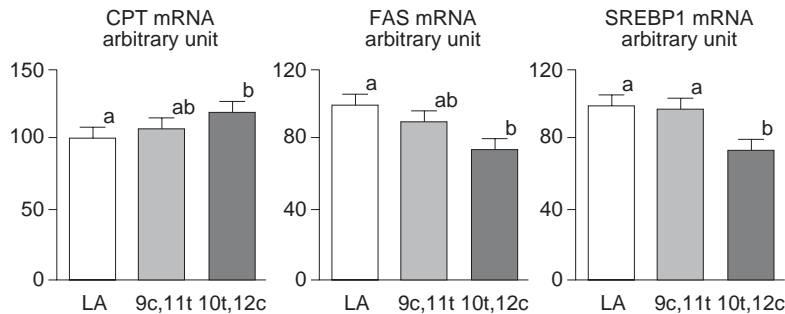


図2 CLA異性体による肥満ラットの病態改善作用の機序
^ap < 0.05で有意差あり.
CPT: カルニチンパルミトイルCoA転移酵素,
FAS: 脂肪酸合成酵素,
SREBP: ステロール調節因子結合タンパク質.

2. CLA異性体の生理作用

次にわれわれは、ヒト肝臓モデルHepG2細胞の脂質代謝について、各CLA異性体精製物を用いて作用の違いを検討した¹⁰⁾。その結果、10トランス12シス型CLAは、肝臓からのアポB100含有リポ蛋白質の分泌を、他の異性体に比べて顕著に抑制することが確認され、CLA異性体により脂質代謝に与える影響が異なることが示された。そこで各CLA異性体の含有率を90%程度まで高めた油脂をそれぞれ調製し¹¹⁾、肥満モデル動物OLETFラットの病態発症に与えるCLA異性体の作用の違いについて検討を行った。その

結果、対照群であるリノール酸摂取群に比べ、10トランス12シス型共役リノール酸摂取群では、内臓脂肪の蓄積が抑制され、肝臓および血中の脂質濃度が有意に低下することが確認された(図1)。その作用機序として、肝臓における脂肪酸合成系の抑制と脂肪酸酸化系の亢進が酵素活性と転写レベルの両方で確認され、その制御機構には脂質代謝関連核内転写因子：ステロール調節因子結合タンパク質(SREBP-1)の関与が示唆された(図2)。このような作用は、9シス11トランス型CLAでは認められなかったことから、CLAの抗肥満および抗高脂血症作用の活性本体は、10トランス12シス型CLAである

ことが明らかとなった。また、CLAによる抗肥満および抗高脂血症作用の機序として脂肪酸酸化系の亢進が示されたことから、肥満モデル動物OLETFラットのエネルギー代謝に与える影響について呼吸ガス測定装置を用いての検討も行った¹²⁾。対照群であるリノール酸摂取群に比べ、CLA異性体混合物摂取群では、24時間、2週間および4週間摂食後のエネルギー代謝量が有意に増加していた(図3)。これにともない内臓脂肪の蓄積量も低下しており、CLA異性体混合物の抗肥満作用の一因はエネルギー代謝亢進によるものであることが確認された。またその作用は、CLA摂食後短時間で惹起されることも示された。さらに各CLA異性体によるエネルギー代謝亢進作用の違いについて検討したところ、9シス11トランス型CLAに比べ、10トランス12シス型CLAで有意な効果が認められた(図4)。したがって、CLAのエネルギー代謝亢進作用は10トランス12シス型CLAに起因することが確認された。

現在は、肥満度の上昇にともない惹

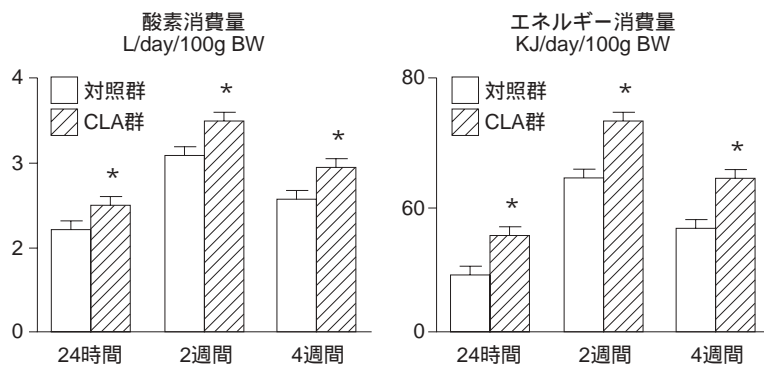


図3 CLA異性体混合物が肥満ラットのエネルギー代謝に与える影響
*p < 0.05で有意差あり。

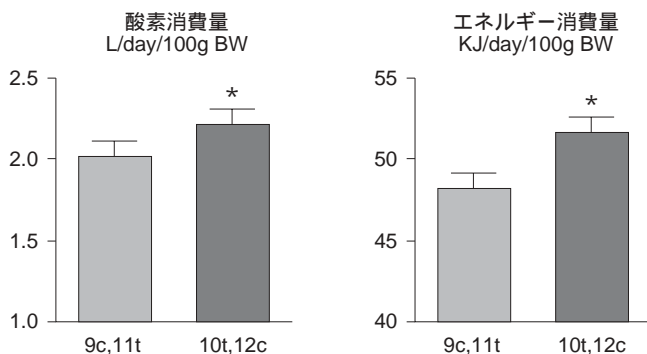


図4 CLA異性体が肥満ラットのエネルギー代謝に与える影響
*p < 0.05で有意差あり。

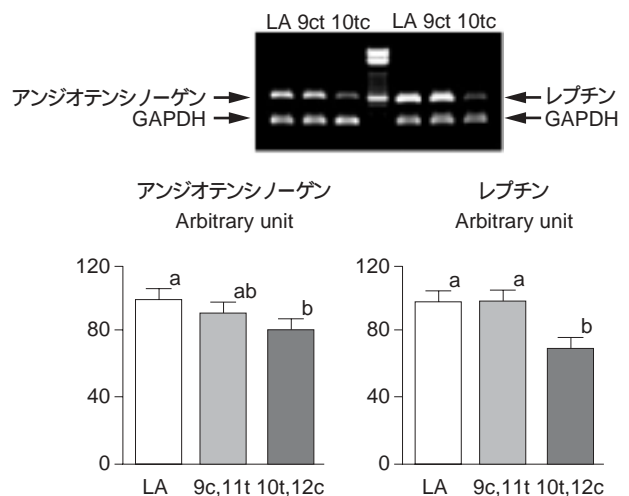


図5 CLA異性体が肥満ラットの内臓脂肪組織における昇圧性アディポサイトカインmRNA発現に与える影響
*p < 0.05で有意差あり。
GAPDH：グリセルアルデヒド-3リン酸脱水素酵素(内部標準)。

起されるマルチプルリスクファクター症候群(高インスリン血症, 糖尿病, 高血圧など)発症に対するCLAの作用についても検討を行っている。そのなかで, 肥満誘発性高血圧の発症に対して, 10トランス12シス型CLAが昇圧性アディポサイトカインの産生を転写レベルで抑制することにより改善作用を示すことを見出している(図5)¹³⁾。

おわりに

われわれの肥満モデル動物における結果をはじめ, さまざまな動物実験で得られた多くの結果から, CLAの摂取がヒトの健康増進に対しても有効であることが期待され, すでにいくつかの臨床研究が行われている¹⁴⁻¹⁶⁾。肥満のヒトを対象とした研究においてCLA補足が体脂肪を減少させることが確認されるなど, CLAを肥満予防のための機能性食品成分として活用する可能性に期待がもたれている。モデル動物や細胞を用いたCLAの機能性評価は, より詳細な作用機序の解明と生体での安全性を知るうえで, 今後も一層重要性を増すものと考えている。

文献

- 1) Ha YL, Grimm NK, Pariza MW : Newly recognized anticarcinogenic fatty acids : Identification and quantification in natural and processed cheeses. *J Agric Food Chem* 1989, 37 : 75 81.
- 2) Chin SF, Liu W, Storkson JM, et al. : Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J Food Comp Anal* 1992, 5 : 185 197.
- 3) Ip C, Singh M, Thomson HJ, et al. : Conjugated linoleic acid suppresses mammary carcinogenesis and proliferative activity of the mammary gland in the rat. *Cancer Res* 1994, 54 : 1212 1215.
- 4) Lee KN, Kritchevsky D, Pariza MW : Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1994, 10 : 819 825.
- 5) Park Y, Albright KJ, Storkson JM, et al. : Changes in body composition in mice during feeding and withdrawal of conjugated linoleic acid. *Lipids* 1999, 34 : 243 248.
- 6) Rahman SM, Wang YM, Han SY, et al. : Effects of short-term administration of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in white and brown adipose tissues of starved/refed Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Food Res Int* 2001, 34 : 515 520.
- 7) Rahman SM, Wang YM, Yotsumoto H, et al. : Effects of conjugated linoleic acid on serum leptin concentration, body-fat accumulation, and beta-oxidation of fatty acid in OLETF rats. *Nutrition* 2001, 17 : 385 390.
- 8) Wang YM, Rahman SM, Nagao K, et al. : Comparison of the effects of triacylglycerol-CLA and free fatty acid-CLA on hepatic lipid metabolism in OLETF obese rats. *J Oleo Sci* 2003, 52 : 121 128.
- 9) Wang YM, Rahman SM, Nagao K, et al. : Conjugated linoleic acid reduces hepatic microsomal triacylglycerol transfer protein activity and hepatic triacylglycerol mass in obese rats. *J Oleo Sci* 2003, 52 : 129 134.
- 10) Yotsumoto H, Hara E, Naka S, et al. : 10 trans, 12 cis-Linoleic acid reduces apolipoprotein B secretion in HepG2 cells. *Food Res Int* 1999, 31 : 403 409.
- 11) Nagao T, Yamauchi-Sato Y, Sugihara A, et al. : Purification of conjugated linoleic acid isomers through a process including lipase-catalyzed selective esterification. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003, 67 : 1429 1433.
- 12) Nagao K, Wang YM, Inoue N, et al. : The 10 trans, 12 cis Isomer of Conjugated Linoleic Acid Promotes Energy Metabolism in OLETF rats. *Nutrition* 2003, 19 : 652 656.
- 13) Nagao K, Inoue N, Wang YM, et al. : The 10 trans, 12 cis Isomer of Conjugated Linoleic Acid suppresses the development of hypertension in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, 306 : 134 138.
- 14) Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O : Conjugated linoleic acid reduces body fat in healthy exercising humans. *J Int Med Res* 2001, 29 : 392 396.
- 15) Mougios V, Matsakas A, Petridou A, et al. : Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. *J Nutr Biochem* 2001, 12 : 585 594.
- 16) Smedman A, Vessby B : Conjugated linoleic acid supplementation in human metabolic effects. *Lipids* 2001, 36 : 773 781.