

肥満モデルマウスを用いた慢性炎症を予防する 食事成分の効果に関する研究

Study of inhibitory effect of food components on the chronic inflammation in obesity model mice

青江 誠一郎¹, 山中 千恵美², 工藤 陽香³, 加藤 美智子²

¹大妻女子大学家政学部, ²大妻女子大学人間生活文化研究所, ³大妻女子大学大学院人間文化研究科

Seiichiro Aoe¹, Chiemi Yamanaka², Haruka Kudo³, and Michiko Kato²

¹Faculty of Home Economics, Otsuma Women's University

12 Sanban-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan 102-8357

²Institute of Human Culture Studies, Otsuma Women's University

12 Sanban-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan 102-8357

³Graduate School of Studies in Human Culture, Otsuma Women's University

12 Sanban-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan 102-8357

キーワード : マウス, 慢性炎症, 食事成分

Key words : Mouse, Chronic inflammation, Food component

抄録

β -グルカンに富む大麦, 乳酸桿菌 (*Lactobacillus plantarum*), および乳清たんぱく質を高脂肪食に配合してC57BL/6Jマウスに給餌して, 組織中の炎症マーカーの遺伝子発現を調べた。

その結果, 腸内発酵を誘導する成分は, マクロファージのマーカーのF4/80とケモカインが共通して抑制されることが示された。一方, 発酵性のない乳清たんぱく質の実験においては肝臓細胞内で活性酸素を発生させるNADPHオキシダーゼのサブユニットの発現を抑制した。

1. 研究の目的

近年, 食生活の乱れや運動不足, さらにストレスなどにより若年から中高年にいたるまで肥満が問題となっている。肥満は特に糖尿病や動脈硬化発症の前駆状態と位置づけられており, いわゆるメタボリックシンドロームとの関連が深い病態である。また, 肥満は一種の慢性炎症状態であるとの考え方もあり, エネルギー過多により肥大化した脂肪細胞にマクロファージが集まり, マクロファージによって産生されたTNF- α , IL-6などの炎症性サイトカインなどがストレスシグナルの活性化を介して慢性炎症を惹起することが明らかになっている[1]。軽度ではあるが, 長期にわたる慢性炎症は, インスリンの作用を抑制し, インスリン抵抗性の病因と考えられている[2]。このような炎症の過程において産生されるサイトカインは炎症性サイトカインと呼ばれる。したがって, 糖尿病をはじめとしたメタボリックシンドロームの改善には炎症性シグナルの抑制がターゲットとなる。

軽度慢性炎症を予防する食品成分についてはポリフェノールを中心に抗酸化作用を期待した研究が先行してきたが[3], 腸内細菌の悪化による腸内毒素による炎症ストレス, カルシウム不足による脂肪細胞, 肝臓細胞の炎症ストレス, ならびに生理活性ペプチドによる炎症抑制に関する研究は, 評価系もあまりなかったことから実施されてこなかった。

本研究では, これまでに構築した評価系を用いて, 発酵性食物繊維, 乳カルシウム, 乳ペプチド, 乳酸菌等の評価を分担して行い, それら結果を横断的に解析して比較することにより, 効果の強さと作用機序やターゲット臓器の差異を検証することを目的とした。

2. 研究方法

実験1では, β -グルカンに富む大麦を高脂肪食に配合して5週齢の雄C57BL/6Jマウスに12週間給餌した。耐糖能試験(OGTT)は, 6時間絶食後,

20%グルコース溶液を経口投与し、投与前、投与後15分、30分、60分、120分の血糖値を測定した。副腎丸周辺脂肪の炎症マーカーのmRNA発現量をリアルタイムPCRで定量した。定量したマーカーは、F4/80, TNF- α , MCP-1, IL-6, Resistin, PPAR γ , NADPH オキシダーゼサブユニット (p40.47,67^{phox})を調べた[4]。

実験2では、乳酸桿菌 (*Lactobacillus plantarum*) を生菌または殺菌菌体で高脂肪食を摂取したC57BL/6Jマウスに連日経口投与して脂肪組織の炎症マーカーを同様に調べた。

実験3では、乳清たんぱく質を高脂肪食に配合してC57BL/6Jマウスに給餌して、肝臓中の炎症マーカーの遺伝子発現を調べた。

3. 研究結果と考察

実験1では、OGTTの結果から、 β -グルカンに富む大麦は耐糖能を改善することが示された。 β -グルカンに富む大麦に副腎丸脂肪組織の炎症マーカー、F4/80とTNF- α の発現量の減少が認められた。実験2においては、生菌投与群にのみマクロファージのマーカーのF4/80とマクロファージを誘導するケモカインであるMCP-1を抑制することが示された。内臓脂肪の蓄積抑制作用を有する発酵性食物繊維やプロバイオティクス菌は、メタボリックシンドロームの病態基盤である軽度炎症を抑制する作用があると推定した。これらは共通して腸内細菌叢の代謝変化を介したものと考えられた。実験3の乳清たんぱく質の実験においては、肝臓のNADPHオキシダーゼのサブユニットp67^{phox}の、発現が抑制された。以上の結果、乳清たんぱく質は、肝臓において活性酸素を発生させるNADPHオキシダーゼを抑制することにより炎

症を抑制している可能性が示唆された。

4. まとめと展望

これまで個々に実施してきた肥満モデルマウスを用いた慢性炎症を予防する食事成分の効果を横断的に解析し、共通する現象があることが明らかになった。特に、消化管内で効果を発揮すると考えられるプレバイオティクス(発酵性食物繊維など)とプロバイオティクス(乳酸菌生菌)の抗炎症効果が検証できた。今後、次の課題として腸内細菌叢の変化、短鎖脂肪酸の産生、エンテロトキシン(LPS)の産生量の検討が挙げられる。

付記

本研究は大妻女子大学人間生活文化研究所の「共同研究プロジェクト」(K2601)の助成を受けたものである。

引用文献

- [1] Gerner, RR et al. Metabolic inflammation: role of cytokines in the crosstalk between adipose tissue and liver. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013, 91, p.867-72.
- [2] Knight, SF et al. Obesity, insulin resistance, and renal function. *Microcirculation*. 2007, 14, p.349-62.
- [3] Gupta, SC et al. Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. *Arch Biochem Biophys*. 2014, 559, p1-9.
- [4] Furukawa, S et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004, 114, p.1752-1761.

Abstract

Male C57BL/6J mice were fed a high-fat diet containing high β -glucan barley, lactic acid bacteria (*Lactobacillus plantarum*) or whey protein concentrate for 12 weeks. The mRNA expression of inflammatory markers in epididymal fat cell or hepatic cell were measured. The mRNA expression of inflammatory markers such as macrophage marker (F4/80) and chemokine in epididymal fat was significantly reduced in the both of high β -glucan barley group and lactic acid bacteria (*Lactobacillus plantarum*) group which promote colonic fermentation compared to the control group. On the other hand, the mRNA expression of NADPH oxidase subunit which promotes active oxygen production was significantly reduced in the non-fermentable whey protein group compared to the control group.

(受付日: 2015年6月9日, 受理日: 2015年6月17日)

青江 誠一郎（あおえ せいいちろう）

現職：大妻女子大学家政学部食物学科教授

千葉大学大学院自然科学研究科博士課程修了。専門は、食品および栄養化学。研究は食品成分の生体調節機能，特に「メタボリックシンドロームを改善する食品成分の研究」を現在行っている。メタボリックシンドロームの病態の根底をなすインスリン抵抗性に着目し，各種動物モデル（遺伝性肥満動物，食餌誘発性肥満動物等）を駆使し，食品成分による改善効果を検証している。

主な著書：食物繊維 基礎と応用（共著，第一出版），医科栄養学（共著，建帛社）