

アグリバイオ

特集 食と腸内環境

Foods and intestinal environment

特集編輯 **内藤 裕二**

京都府立医科大学 大学院 医学研究科 消化器内科学

Yuji Naito

Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyoto Prefectural University of Medicine

芦田 均

Hitoshi Ashida

神戸大学 農学研究科 応用生命化学

Graduate School of Agricultural Science,
Kobe University

小川 順・岸野 重信

Jun Ogawa・Shigenobu Kishino

京都大学 大学院 農学研究科 応用生命科学専攻

Division of Applied Life Sciences, Graduate School of Agriculture,
Kyoto University

益崎 裕章・島袋 充生 他

Hiroaki Masuzaki・Michio Shimabukuro, et al.

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

／福島県立医科大学 糖尿病内分泌代謝内科学講座 他

Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology, Rheumatology,

Department of Medicine, Graduate School of Medicine,

University of the Ryukyus

／Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism,

School of Medicine, Fukushima Medical University, et al.

佐藤 健司

Kenji Sato

京都大学 大学院 農学研究科 応用生物科学専攻

Division of Applied Biosciences, Graduate School of Agriculture,
Kyoto University

高山 喜晴

Yoshiharu Takayama

農研機構 畜産研究部門 畜産物研究領域

National Institute of Livestock and Grassland Science, NARO

12

Dec. 2019

vol.3 No.13

通巻第41号

北隆館
HOKURYUKAN

3

γ -オリザノールの多彩な作用と腸内環境へのインパクト

Impact of brown rice-specific γ -oryzanol on brain function, fuel homeostasis and gut microbiota

ますざき ひろあき おかもと しき
益崎 裕章¹⁾・**岡本 士毅**²⁾
 こづか ちさよ やまざき さとる
 ・**小塚 智沙代**³⁾・**山崎 聡**⁴⁾
 おがた えみ しまぶくろ みちお
 ・**尾形 絵美**⁵⁾・**島袋 充生**⁶⁾

- 1) 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) 教授
- 2) 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) 助教
- 3) 理化学研究所 生命医科学研究センター
- 4) 福島県立医科大学 糖尿病内分泌代謝内科学講座 助教
- 5) 福島県立医科大学 糖尿病内分泌代謝内科学講座
- 6) 福島県立医科大学 糖尿病内分泌代謝内科学講座 教授



益崎 裕章 Hiroaki Masuzaki
 1989年 京都大学医学部卒業
 '96年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了(第二内科: 分子医学専攻) 医学博士
 2000年 ハーバード大学医学部 招聘博士研究員・客員助教授 (Co: 医学部長 Jeffrey S. Flier 教授)
 '08年 京都大学内分代謝内科学講座 講師
 '09年 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) 教授
 '14年 琉球大学医学部附属病院 副院長兼任
 '15年 琉球大学医学部 副医学部長兼任
 '16年 寄附講座「糖尿病とがん 病態解析学講座」教授兼任 現在に到る

Keywords: γ -オリザノール, エピゲノム, 動物性脂肪依存, 脳内報酬系, 玄米

Abstract: 「天然の完全食」と呼ばれる玄米には多彩な機能成分が含まれている。 γ -オリザノールは五穀の中では米糠(玄米)に特異的かつ高濃度に含有され、分子シャペロン(他のタンパク質の立体構造形成を補助するタンパク質の総称)として機能し、視床下部や膵 β 細胞の小胞体ストレスを軽減して、それぞれ、動物性脂肪依存の緩和や膵島機能の改善、高血糖の軽減に寄与する。脳内報酬系においてはドパミン受容体遺伝子に対する“エピゲノム・コントローラー”(塩基配列に施された化学反応による性質変化を制御すること)として機能し、“満足できない脳”を“足るを知る脳”に変える作用も判明している。肥満モデルマウスに対する γ -オリザノールの経口投与や筆者らが開発した γ -オリザノール高含有発酵飲料を用いた介入臨床試験から、 γ -オリザノールそのものによる腸内フローラバランスの改善効果も明らかになってきている。

はじめに

筆者らの研究チームが沖縄県在住のメタボリックシンドローム男性を対象に実施した臨床試験の結果、玄米による血管内皮機能の改善効果、脂肪肝の改善効果、体重減少効果などが明

らかになった¹⁾。マウスを用いた一連の研究からは、動物性脂肪の過剰摂取によって亢進する視床下部の小胞体ストレスが動物性脂肪に対する嗜好性を強め、しだいに動物性脂肪依存に陥っていく悪循環のメカニズムを世界で最初に明らかにした²⁾。

Hiroaki Masuzaki¹⁾・Shiki Okamoto²⁾・Chisayo Kozuka³⁾・Satoru Yamazaki⁴⁾・Emi Ogata⁵⁾・Michio Shimabukuro⁶⁾ :

- 1) Professor and Chairman, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology, Rheumatology, Department of Medicine Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus
- 2) Assistant Professor, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology, Rheumatology, Department of Medicine Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus
- 3) RIKEN Center for Integrative Medical Sciences
- 4) Assistant Professor, Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, School of Medicine, Fukushima Medical University
- 5) Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, School of Medicine, Fukushima Medical University
- 6) Professor and Chairman, Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, School of Medicine, Fukushima Medical University

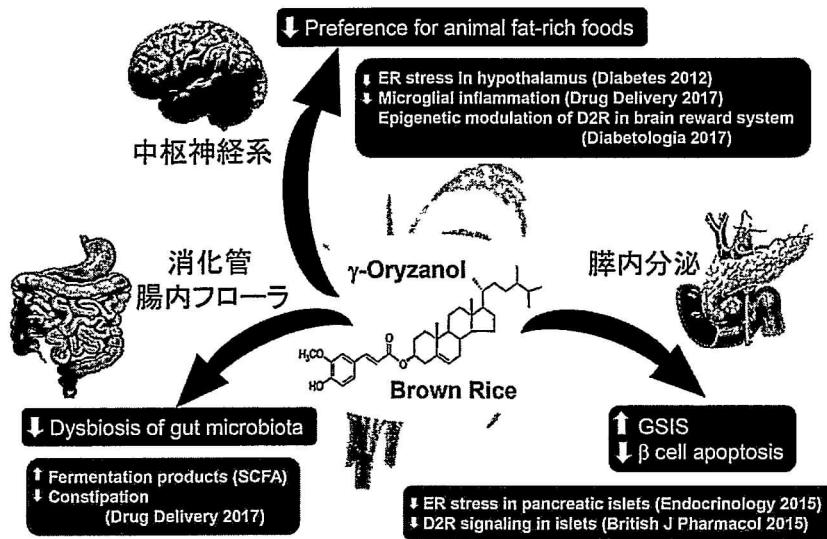


図1 明らかになった 玄米機能成分 γ -オリザノールの作用点と作用機構

筆者らは、玄米に高濃度に含有される機能成分、 γ -オリザノールが分子シャペロンとして機能し、亢進した視床下部の小胞体ストレスを軽減し、動物性脂肪依存を緩和することを実証した²⁾。さらに、 γ -オリザノールが動物性脂肪の過剰摂取によって生じる膵島機能不全を改善し、 β 細胞におけるグルコース応答性インスリン分泌の回復やグルカゴン過剰分泌の抑制に貢献することも明らかになった^{3,4)}。さらに最近、 γ -オリザノールがドパミン受容体遺伝子に対するゲノム修飾（エピゲノム）機序を介して脳内報酬系の機能を改善し、食事による満足や欲びを受け取りやすくさせる新たなメカニズムの解明にも成功した⁵⁾。日本人が古来、慣れ親しんできた玄米の中に優れた抗メタボ・脳機能改善物質が豊富に含まれていることは画期的な発見であり、実効性に乏しい無理なダイエットから脱却し、自然なかたちで肥満症や糖尿病を予防・改善するツールとしての γ -オリザノールの有用性に内外の注目が集まっている（図1）。

1. 炎症と小胞体ストレス： 肥満脳の分子病態

動物性脂肪の過剰摂取は脂肪細胞ホルモン、レプチンの視床下部作用を減弱させ、過食を招来し、同時に、身体活動量も顕著に低下する⁶⁾。動物性脂肪の過剰摂取は視床下部に炎症や小胞体ストレス、酸化ストレスを誘導し、必要な摂取カロリーを脳が正しく判断出来ない状態に陥れる⁷⁾。動物性脂肪の習慣的摂取によって視床下部に活性化ミクログリア（中枢神経系に存在する免疫細胞）が浸潤し、脳のダメージと白血球遊走、慢性炎症が進行する。このような脳の炎症は定期的な運動によって劇的に改善する⁸⁾。

動物性脂肪に対する依存と麻薬・ニコチン・アルコールなどの依存症との間の脳内分子メカニズムの類似性も示唆に富む。コカインやヘロインなどの麻薬依存ラットと同様、動物性脂肪を与えて肥満させたラットにおいても、餌の摂取による満足が得られにくくなっていく。麻薬・ニコチ

ン・アルコールに対する依存ラットでは依存性物質の強制的遮断を行うと脳における依存性は急速に消褪していくが、動物性脂肪に対する依存性は動物性脂肪餌を止めてから2週間以上にわたって持続する。動物性脂肪が脳において麻薬以上に麻薬的に作用することは衝撃的である⁹⁾。

コメの学名は^{オリザ サティバ}*Oryza Sativa*であり、“コメの油”という名称を冠する γ -オリザノールは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ある。筆者らのマウス実験から、経口投与された γ -オリザノールの一部はエステル結合を保持した完全体のままで血液脳関門を通過して高濃度で脳に分布し、8時間程度、脳に停留することが判明している³⁾。C57/B6（ヒト疾患実験用マウス）マウスはヒトと同様、動物性脂肪に対する嗜好性が極めて強く、通常餌と動物性脂肪餌を同時に給餌して選択させるとマウスは、ほぼ100% 動物性脂肪を好む。一方、マウスに与える通常餌、動物性脂肪餌の炭水化物部分の一部を等カロリーの玄米粉末あるいは白米粉末で置換した餌を作成してマウスに与えたところ、玄米粉末を混ぜたグループにおいてのみ、動物性脂肪に対する嗜好性が有意に軽減し（約20%）、肥満や糖脂質代謝異常が顕著に改善した²⁾。この結果は餌に γ -オリザノール自体を混ぜることにより、再現された²⁾。HEK293細胞（ヒト胎児腎細胞293）を用いた実験により、ツニカマイシンによって誘導される小胞体ストレス応答性領域の転写活性を γ -オリザノールが有意に抑制することも確認しており、 γ -オリザノールが生細胞においてシャペロンとして機能することも明らかになった²⁾。胎児マウス大脳皮質由来神経細胞初代培養系を用いた実験においても、 γ -オリザノールはツニカマイシンによって誘導されるER（小胞体）ストレス関連分子の遺伝子発現を顕著に抑制した²⁾。

2. 脳内エピゲノムコントローラーとして機能する γ -オリザノール

脳の報酬シグナルはドパミンニューロンによって伝えられるが、肥満者ではコカイン中毒者と同様、脳内報酬系の主要な神経核のひとつである線条体におけるドパミン2型受容体（D2R）の顕著な活動低下が認められる¹⁰⁾。筆者らは、動物性脂肪の習慣的摂取が報酬系のD2Rシグナルの低下をもたらす分子メカニズムとして、D2R遺伝子のプロモーター領域（DNA〈デオキシリボ核酸〉からRNA〈リボ核酸〉を合成する段階の開始に関与する遺伝子の領域）におけるDNAメチル化の亢進によるD2R遺伝子の転写活性の減弱に注目した。

動物性脂肪食の環境下で内臓脂肪の蓄積が起こりやすい理由のひとつとして、皮下脂肪の蓄積を制御するマスター転写因子、PPAR γ の発現レベルが低下することが報告されている¹¹⁾。このメカニズムにもPPAR γ 遺伝子のプロモーター領域のDNAメチル化亢進が関与しており、高脂肪食による肥満症の病態に関わるUCP-1（熱産生・エネルギー消費の増加）やアディポネクチン（代謝調節）などの遺伝子群の作用低下においても同様の機序が報告されている。食習慣の乱れが太りやすい体質を形成する共通のメカニズムとして、動物性脂肪の過剰摂取が代謝・内分泌の恒常性維持に関わる様々な遺伝子のプロモーター領域のDNAメチル化亢進を介して転写を不活性化する機構が注目されており、さまざまな食品機能成分やその代謝産物がエピゲノムの調節因子となっていることも重要な知見である¹²⁾。

線条体は特定の刺激や行為の価値を学習する役割を担っている。筆者らの研究の結果、動物性脂肪の摂取によって誘導された肥満マウ

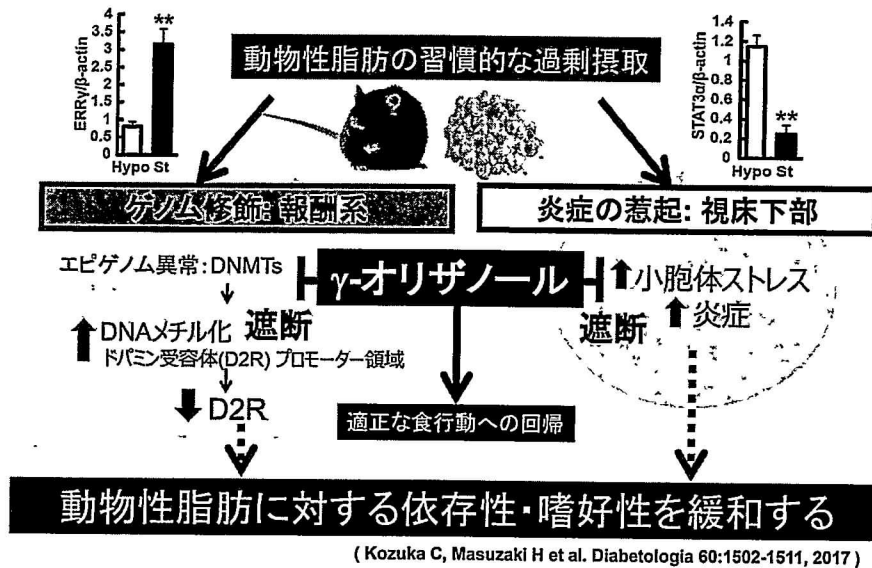


図2 γ-オリザノールによる動物性脂肪依存改善効果
玄米機能成分γ-オリザノールは視床下部・報酬系の両方に働きかけて動物性脂肪依存の悪循環を遮断し食行動を改善させる。(文献5より)

スの線条体では D2R 遺伝子のプロモーター領域における DNA メチル化が亢進しており、転写抑制に伴って D2R の mRNA (伝令リボ核酸) 発現およびタンパク発現レベルが著明に低下していることが判明した⁵⁾。一方、動物性脂肪の摂取によって誘導された肥満マウスに対して DNA メチル化を担う酵素、DNA メチル基転移酵素 (DNMT) に対する阻害剤であるアザシチジンを投与すると D2R 遺伝子プロモーター領域における DNA の高メチル化や D2R 発現レベルの低下が正常化し、動物性脂肪に対する嗜好性が顕著に減弱した。同様に、γ-オリザノールも動物性脂肪による肥満マウスの脳内報酬系に直接的に作用し、DNMT 活性を抑制することにより、動物性脂肪の過剰摂取によって減弱していた 2 型ドーパミン受容体の転写活性を促進し、“満足しない脳”を“足るを知る脳”に変える効果を持つことが明らかになった⁵⁾。動物性脂肪は脳内において部位特異性を持って

炎症・小胞体ストレスとゲノム修飾を惹起し、視床下部と報酬系の双方を作用点として動物性脂肪に対する依存性を形成すると考えられ、γ-オリザノールがこれら両方に作用して動物性脂肪依存を改善するという極めてユニークな作用機構が初めて明らかになった⁵⁾ (図2)。

3. 玄米, γ-オリザノールによる腸内フローラのバランス制御効果

マウスに食物繊維を豊富に含んだ餌を与える
と腸内細菌の一種である *Prevotella copri* が短鎖脂肪酸のひとつであるコハク酸を産生し、消化管粘膜における糖新生を誘導する。食後、緩徐な速度で進行する消化管粘膜からの糖新生はインスリン抵抗性リスクとなる過剰な肝糖新生を抑制し、血糖の推移を健全化できるメリットがある。インスリンの過剰分泌も不要となるため、抗肥満効果や脂肪肝予防効果も期待でき

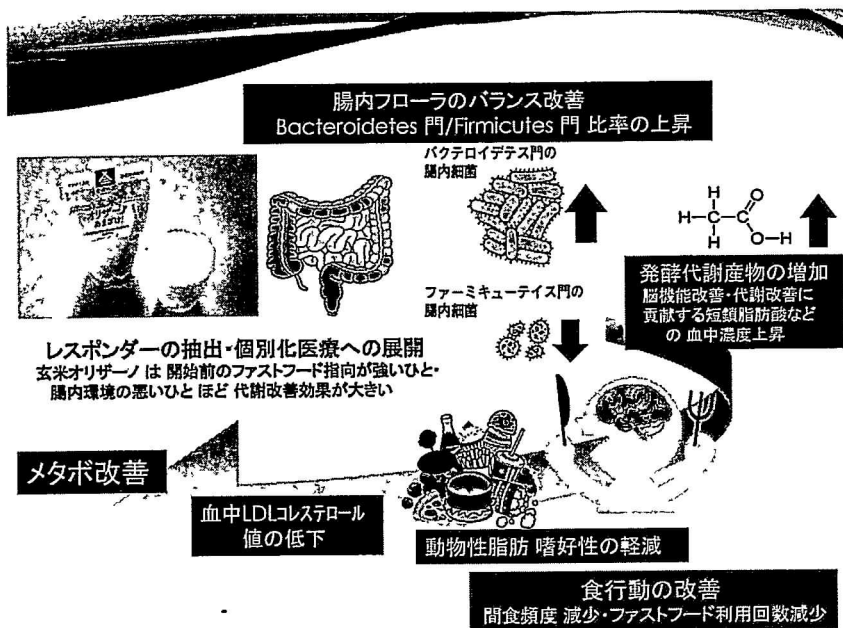


図3 γ -オリザノール高含有発酵飲料玄米オリザーノ®による腸内フローラバランス改善
玄米オリザーノの摂取によりバクテロイデスがファーミキューテイスに比べて増えることにより、短鎖脂肪酸の血中濃度が上昇し、動物性脂肪を欲しがらなくなる。このことからLDLコレステロール値の改善につながった可能性がある。まだ減量効果までは得られていないが、レスポnder（上記の効果が見られた被験者）を追及することにより減量にもつながる可能性が考えられる。

る¹³⁾。野菜の摂取による2型糖尿病・肥満症の予防効果を発酵や腸内フローラの観点から科学的に説明する興味深い知見である。ヨーグルトや乳酸菌飲料などに代表されるプロバイオティクス（人体に良い影響を与える微生物）、プロバイオティクスの効果を高める食品群（プレバイオティクス）、両者の協調的摂取（シンバイオティクス）によって腸内フローラを制御し、糖尿病や肥満症を予防、あるいは改善する新しい医療スタイルが具体化しつつあり、革命的進展が期待される。

このような背景を踏まえ、筆者らは γ -オリザノールを高含有する玄米発酵飲料の開発と臨床介入試験の実施・解析にも取り組んできた。科学技術振興機構JST、内閣府戦略的イノベーション創造プログラムSIPのプロジェクトの一

環として会津天宝醸造株式会社と共同開発した製品は既に実用化され、農林水産省のフードアクションニッポンアワード2015年度研究開発・新技術部門優秀賞を受賞した。大人用茶碗で約2杯半の玄米に含有される γ -オリザ量を含む発酵飲料、玄米オリザーノ®を用いた8週間のクロスオーバー介入臨床試験（対象を2群に分け、各群に別々の治療を行い評価した後に、各群の治療法を交換して再度評価する試験）の結果、間食回数や動物性脂肪に対する嗜好性の軽減効果、高LDLコレステロール血症の改善効果、腸内フローラのバランス改善効果（Bacteroidetes 門/Firmicutes 門比率（B/F比）の上昇）、発酵代謝産物である酪酸や吉草酸の血中濃度の有意な上昇効果が確認された（図3）。これらの改善効果は和食や玄米の食習慣がな

かったひと、介入試験前の腸内フローラ解析において Firmicutes 門の比率が高い被験者において特に顕著であったことから、普段の食習慣が乱れているメタボリックシンドローム・肥満症患者に対してより効果的と考えられ、腸内フローラバランスを指標とする個別化医療への展開が期待出来る結果と考えている¹⁴⁾。また、経済産業省の NEDO（国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構）プロジェクトにおいて、株式会社 先端医療開発との共同研究により、遺伝性肥満マウスに対して経口型の γ -オリザノール封入 PLGA（ポリ乳酸・グリコール酸共重合体）ナノ粒子製剤を投与した筆者らの実験では 用量依存的に γ -オリザノールがマウスの腸内フローラにおける B/F 比を上昇させることが確認されており、 γ -オリザノール自体による腸内環境の改善効果が示唆されている¹⁵⁾。

おわりに

人類が持つすべての遺伝子が明らかになったにもかかわらず、肥満症や 2 型糖尿病の発症・進展メカニズムは遺伝子変異（ゲノム変異）だけでは殆ど説明出来なかった。SNP（集団内で 1% 以上の頻度で見られる DNA の中のひとつの塩基が別の塩基に置き換わったもの）を含む遺伝子自体の構造異常ではなく、不健康な生活習慣の積み重ねが遺伝子の読み取りパターンを変えてしまうエピゲノムの解明が生活習慣病の予防や改善に向けたブレークスルーの鍵を握っており、現在、ヒトの全“エピゲノム”解読計画が国際的規模で進められている。

動物性脂肪の過剰摂取がもたらす様々な脳機能の異常、すなわち、視床下部の炎症や小胞体ストレス、脳内報酬系における病的なゲノム修飾は人生 100 年時代を生き抜く健康脳づくりに

おける有力な介入ターゲットといえる。玄米が腸内環境を劇的に改善し、多彩な発酵代謝産物を介して脳機能を改善・向上させる効果も注目し、今後、腸脳相関の活用によって認知機能低下や種々の依存症を改善させる試みが本格化していくことが予想される。 γ -オリザノールをめぐる独創的な医学研究を通して ジャンクフード・ファストフード漬けに陥ってしまった現代人の食行動を根本から改善し、“満足しない脳”を“足るを知る脳”に変える画期的な予防医学アプローチが樹立されることが期待される^{16, 17)}。

文 献

- 1) Shimabukuro, M., Higa, M., Shiroma-Kinjo, R. *et al.* (2014): *British J Nutr* 111: 310-320.
- 2) Kozuka, C., Yabiku, K., Sunagawa, S. *et al.* (2012): *Diabetes* 61: 3084-3093.
- 3) Kozuka, C., Sunagawa, S., Ueda, R. *et al.* (2015): *Endocrinology* 156: 1242-1250.
- 4) Kozuka, C., Sunagawa, S., Ueda, R. *et al.* (2015): *Br J Pharmacol* 172: 4519-4534.
- 5) Kozuka, C., Kaname, T., Shimizu-Okabe, C. *et al.* (2017): *Diabetologia* 60: 1502-1511.
- 6) Fernandes, M.F., Matthys, D., Hryhorczuk, C. *et al.* (2015): *Cell Metab* 22: 741-749.
- 7) 益崎裕章, 小塚智沙代, 島袋充生 (2016): *実験医学* 34: 110-114.
- 8) Yi, C.-X., Al-massadi, O., Donelan, E. *et al.* (2012): *Physiology & Behavior* 106: 485-490.
- 9) DiLeone, R.J., Taylor, J.R., Picciotto, M.R. (2012): *Nat Neurosci* 15: 1330-1335.
- 10) Freedman, D.H. (2011): *Scientific American* 304: 40-47.
- 11) Fujiki, K., Kano, F., Shiota, K. *et al.* (2009): *BMC Biology* 7: 38.
- 12) Rosen, E.D., Kaestner, K.H., Natarajan, R. *et al.* (2018): *Diabetes* 67: 1923-1930.
- 13) De Vadder, F., Kavatcheva-Datchary, P., Zitoun, C. *et al.* (2016): *Cell Metab* 24: 151-157.
- 14) Masuzaki, H., Kozuka, C., Okamoto, S. *et al.* (2019): *J Diabetes Investig* 10: 18-25.
- 15) Kozuka, C., Shimizu-Okabe, C., Takayama, C. *et al.* (2017): *Drug Delivery* 24: 558-568.
- 16) 益崎裕章 (2015): 医師たちが認めた『玄米』のエビデンス. 東京都: キラジェンヌ社. pp. 177-194.
- 17) 益崎裕章, 片岡洋祐, 満田昌代 他 (2019): *生物工学* 97: 296-297.