

γ-オリザノール

—多彩な代謝改善効果と新たな作用点が明らかになった玄米由来有効成分



小塚智沙代(写真左) 益崎裕章(写真右)

琉球大学大学院医学研究科内分代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科)

γ-オリザノールは1953年に土屋、金子らにより玄米から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¹⁾。ウサギを用いた実験により経口投与されたγ-オリザノールは脳に多く分布し、肝で代謝されることが示されている²⁾。γ-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いる^{3,4)}。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^{4,5)}。

著者らは沖縄県のメタボリックシンドローム患者を対象に玄米の介入臨床試験を行い、食後の血糖値、インスリン値の上昇が軽減すること、1日3食の主食を2カ月間玄米に替えることで、肥満や糖・脂質代謝の改善、血管内皮機能が改善することを証明した⁶⁾。アメリカで行われた疫学研究においても玄米摂取が白米に比べ糖尿病の発症リスクを有意に減少させることが報告されている⁷⁾。玄米による体重減少、糖・脂質代謝改善効果の分子メカニズムを検討する過程で、γ-オリザノールが多彩な代謝改善効果を発揮することが明らかになってきた^{8,9)}。

◆高脂肪食に対する嗜好性軽減効果

脂肪分の多い食事は摂食中枢である視床下部に小胞体(ER)ストレスを引き起こす。ERは、蛋白質の合成、修飾、立体構造への折りたたみをつかさどる。正常に折りたたまれない蛋白質がERに蓄積し、ERストレス応答が活性化した状態がERストレスである。肥満動物の視床下部ではERストレスの亢進によりレプチン抵抗性に陥ることが示されている¹⁰⁾。マウスはヒトと同様に高脂肪食への嗜好性が強く、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。一方、分子シャペロン(ERストレス抑制剤)を投与したマウスでは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。

玄米やγ-オリザノールの摂取により高脂肪食に対する嗜好性が軽減し、肥満が改善された。γ-オリザノールは分子シャペロンとして機能しており、高脂肪食負荷マウスに対する経口投与においては視床下部におけるERストレスの亢進を用量依存的に抑制することが確認された。

◆糖代謝改善効果

マウスにおいて玄米の混餌やγ-オリザノールの経口投与が高脂肪食摂取に伴う糖代謝異常も改善する。高脂肪食に白米を混合してもこのような改善効果は認められない。マウスに対してγ-オリザノールを単回で経口投与した直後に糖負荷試験を行ったところ、γ-オリザノールは糖負荷後のインスリン分泌を促進し、血糖値の上昇を顕著に抑制した。この効果は迷走神経の遮断下においても同様に認められ、膵β細胞への直接作用である可能性が示唆された。膵β細胞からのインスリン分泌はグルコース刺激による“惹起経路”と惹起経路によるインスリン分泌をさらに増強する“増幅経路”の2つにより調節されている。膵β細胞株MIN6細胞や単離膵島にγ-オリザノールを添加することにより、細胞内cAMP濃度、PKA活性が上昇し、グルコース応答性インスリン分泌が促進された。さらに、cAMPアンタゴニスト、PKA阻害剤との共添加によりインスリン分泌促進効果が消失したことから、γ-オリザノールは増幅経路を介してグルコース応答性インスリン分泌を促進する可能性が考えられた。

2型糖尿病では、過剰なインスリン産生を強いられた膵β細胞がにおいてERストレスが亢進して最終的にアポトーシスを起こす。MIN6細胞にERストレス惹起剤とγ-オリザノールを共添加したところ、ERストレスやアポトーシスが有意に抑制された。高脂肪食摂取による糖尿病モデルマウスにおいても膵島におけるERストレス誘導性アポトーシスがγ-オリザノールの投与により明らかに抑制された。

◆おわりに

玄米は、ビフィドバクテリウム属やラクトバシラス属など、善玉菌とよばれる乳酸菌の増殖を促すプレバイオティクスとしても注目されている¹¹⁾。腸内細菌叢の組成と肥満や糖尿病との関連が明らかになりつつあり、腸内細菌叢の組成のバランス異常を改善し維持するようなプレバイオティクス効果におけるγ-オリザノールの関与も注目される。末梢組織における代謝改善効果に加え、中枢に作用し食の嗜好性を変化させることにより食行動が改善され、肥満や糖尿病の克服につながる食品成分としてγ-オリザノールの可能性が期待される。

1) 金子良平, 土屋知太郎: 東京工業試験所報告, 49:

142, 1954.

- 2) 藤原 寛・他: 薬物療法, 11: 12-30, 1972.
- 3) 石原 実・他: 日本産科婦人科学会雑誌, 34: 243-251, 1982.
- 4) Cicero, A. F. and Gaddi, A.: *Phytother. Res.*, 15: 277-289, 2001.
- 5) 築野卓夫, 井上良計: フレグランスジャーナル, 31: 84-87, 2003.
- 6) Shimabukuro, M. et al.: *Br. J. Nutr.*, 111: 310-320, 2014.
- 7) Sun, Q. et al.: *Arch. Intern. Med.*, 170: 961-969, 2010.
- 8) Kozuka, C. et al.: *Diabetes*, 61: 3084-3093, 2012.
- 9) Kozuka, C. et al.: *Obes. Res. Clin. Pract.*, 7: e165-e172, 2013.
- 10) Ozcan, L. et al.: *Cell Metab.*, 9: 35-51, 2009.
- 11) Kataoka, K. et al.: *Anaerobe*, 13: 220-227, 2007.

* * *