

玄米機能成分による 脳機能改善と糖尿病予防・実用化の取組み

益崎 裕章¹・小塚智沙代²・島袋 充生³

天然の完全食，玄米をめぐる分子栄養学の進歩

「天然の完全食」と呼ばれる玄米には実に多彩な機能成分が含まれている。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クロスオーバー介入臨床試験の結果，玄米食による血管内皮機能改善効果や脂肪肝改善効果，体重減少効果，さらにはジャンクフード，ファストフードなどの高動物脂肪食を敬遠する効果が臨床的に実証された(図1)¹⁾。また，マウスを用いた筆者らの一連の研究から，慢性的な動物性脂肪の過剰摂取によって亢進する食欲中枢である視床下部の小胞体ストレス(ERストレス)が動物性脂肪に対する嗜好性をさらに高め，高脂肪食依存に陥る悪循環のメカニズムが明らかになった。

とりわけ，さまざまな食品の中で，玄米(米ぬか)のみに特異的かつ高濃度に含有される機能成分である γ -オリザノールは玄米摂取後，生体内で分子シャペロンとして機能し，視床下部のERストレスを軽減して動物性脂肪依存を緩和することが証明された(図2)²⁾。さらに， γ -オリザノールは脂肪毒性に伴う膵島機能不全を改善し，グルコース応答性インスリン分泌の増強やグルカゴン過剰分泌の抑制に貢献する^{3,4)}。また，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する効果，腸内フローラのバランス異常の改善する作用なども新たに明らかになってきた。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物質が豊富に含まれていることはきわめて重要な知見であり，和食の知恵を活かし，実効性に乏しい無理なダイエット依存から脱却して糖尿病や肥満症を予防・改善する新しい医療の展開が期待される。

肥満者の脳に生じている慢性炎症と脳機能の異常

動物性脂肪の過剰摂取は脂肪細胞由来ホルモンであるレプチンの作用を減弱させ(レプチン抵抗性)，減量困難性を来すことがよく知られている。食欲中枢である視

床下部においては，弓状核が主たる管制塔となってホルモン・自律神経系が担う食欲の恒常性維持を統御している(メタボリック・ハンガー調節系)。一方，動物性脂肪の過剰摂取は視床下部の炎症や細胞ストレス(ERストレスや酸化ストレス)を惹起し，メタボリック・ハンガー調節系の機能を麻痺させ，個体にとって必要な摂取カロリーを脳が正しく判断できない状態に陥らせる⁵⁾。例えてみると，脳があたかもハッキングを受けたような状態である。

実際，マウスに動物性脂肪餌を与えると短期間に視床下部に炎症惹起性の活性化マイクログリアが浸潤し，脳のダメージと白血球遊走が進行して，やがて脳が慢性炎症の状態に陥る。一方，動物性脂肪の過剰摂取に伴う脳の炎症は病的肥満マウスを定期的に運動させることによって劇的に改善することも興味深い⁶⁾。

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類似性も注目されている。種々の依存症において刺激物質の摂取量が増加していく仕組みは脳内快楽報酬系の刺激認識閾値が次第に上昇していき，それまでの摂取量では脳が満足や喜び(報酬)を得られなくなる点で共通している。

動物性脂肪とショ糖を混ぜた高カロリー餌を与えて肥満させたラットではコカインやヘロインなどの麻薬依存ラットと同様，脂肪に対する脳内快楽報酬系が反応できるレベルが上昇していき，餌の摂取による脳内報酬が得られにくくなる。食べても食べても脳が満足できないという悪循環に陥っていることが示唆される。興味深いことに，麻薬・ニコチン・アルコール依存モデルラットの実験において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3日以内に急速に消褪していくが，動物性脂肪に対する依存性に関しては動物性脂肪餌を止めてから2週間経過しても一向に改善しない。動物性脂肪は麻薬以上に麻薬的という衝撃の結果が示されている(図3)⁷⁾。

著者紹介 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)，
琉球大学医学部(副医学部長) E-mail: hiroaki@med.u-ryukyu.ac.jp

²ハーバード大学医学部 ジョスリン糖尿病センター(博士研究員)，サンスター財団 海外留助成交付者
E-mail: ch.kozuka@gmail.com

³福島県立医科大学 糖尿病 内分泌代謝内科学講座(主任教授) E-mail: shimabukuro38@gmail.com

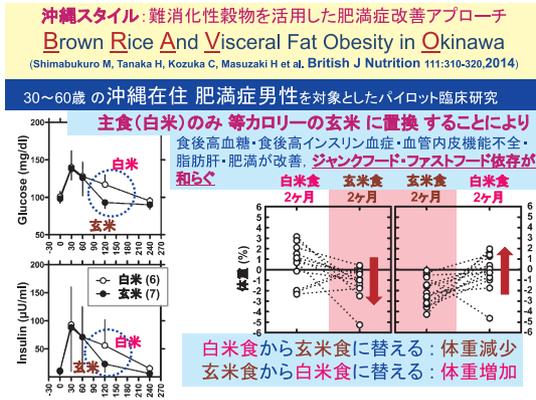
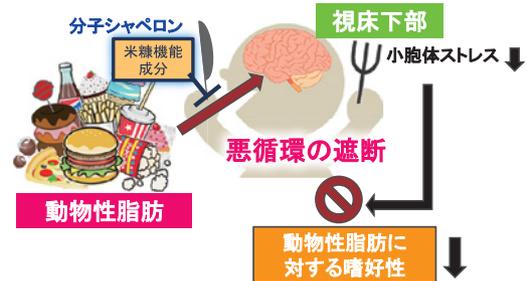


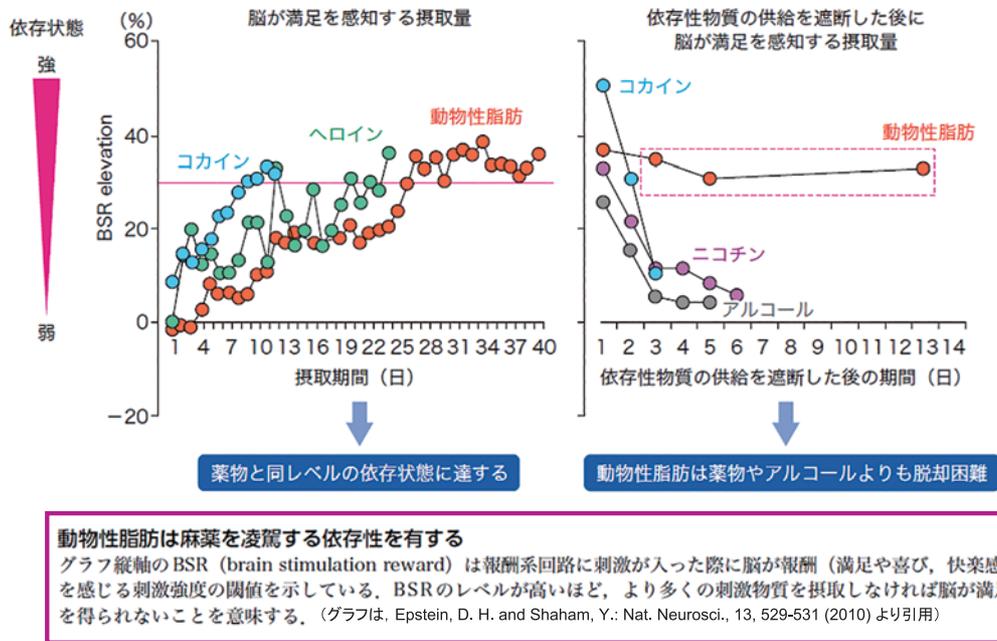
図1. 沖縄県在住のメタボリックシンドローム男性を対象に、主食として白米を2か月間摂取したのち、主食を玄米に置換して2か月間摂取する群、および、最初の2か月間を主食として玄米を摂取したのち、次の2か月間は白米を主食とする群、の2群を設定し、クロスオーバー介入臨床試験を実施した。

γ -オリザノールは視床下部 小胞体ストレスの亢進を抑制して 動物性脂肪に対する依存性を緩和する



Kozuka C, Masuzaki H et al. *Diabetes* 61:3084-3093, 2012

図2. あらゆる天然食品の中で玄米(米ぬか)にしか含有されない γ -オリザノールはフェラ酸と植物ステロールがエステル結合でつながった構造をしており、このエステル結合が熱や圧力、酸に対してきわめて安定であることが知られている。コメの学名は *Oryza sativa* であり、 γ -オリザノールは文字通り、コメ由来の脂という意味である。生体内で分子シャペロンとして機能し、さまざまな臓器でERストレスを軽減する。



益崎 裕章, 小塚 智沙代, 島袋 充生
 肥満症における報酬系の役割と病態的意義
 (実験医学増刊, 34, 274-278 (2016) 図1)より転載

図3. 麻薬・ニコチン・アルコールに対する依存性を誘導したモデルラットと比較して、動物性脂肪に対する依存性がきわめて持続性の強いものであることが実験的に示されている。

動物性脂肪依存の脳内メカニズム

野生型 C57B6 マウスを48時間、絶食させた後、高炭水化物餌と高動物脂肪餌を並べて給餌するとマウスは低血糖の遷延を回避すべく、ほぼ100%、高炭水化物餌を選択する。一方、高動物脂肪餌を与えて肥満させたマウスに対して同様の実験をすると、低血糖気味にもかかわらず、

マウスは高炭水化物餌ではなく再び、高動物脂肪餌を選択する。慢性的な動物性脂肪の過剰摂取により、身体が今、どれくらいのカロリーを必要としているのか、どの餌を選ぶべきか、脳による正しい判断ができなくなってしまう現象が再現できる。

筆者らの研究グループによる一連のマウス実験から、動物脂肪餌に対する嗜好性には視床下部の小胞体ストレ

スが大きな影響を与えていることが明らかとなっている。マウスに通常餌と高脂肪餌を同時に与え、自由に選択させる実験において、分子シャペロンとして機能する4-フェニル酪酸(4-PBA)を同時に投与しておくことで高脂肪餌を選択する割合が有意に減少し、肥満や高血糖が緩和される。動物脂肪の過剰摂取は視床下部における小胞体ストレスを上昇させ、上昇した小胞体ストレスが動物脂肪に対する嗜好性をさらに強化するという悪循環が形成される²⁾。

小胞体ストレス緩和剤(シャペロン)として機能する玄米機能成分

筆者らの研究グループでは食品が食行動に及ぼす影響を探索する過程で、かつての健康長寿を支えてきた沖縄シニア世代が好んで食べていた玄米の中に特異的かつ高濃度に含まれる機能成分、 γ -オリザノールに注目した。 γ -オリザノールは分子シャペロンとして機能し、慢性的な動物脂肪の過剰摂取によって視床下部で亢進する小胞体ストレスを低下させ、動物脂肪に対する依存性を軽減し、糖脂質代謝異常やインスリン抵抗性を改善することをマウス実験で明らかにした。

稲の果実、籾から籾殻を取り除いたものが玄米であり、玄米から糠(ぬか)と胚芽を取り除いて胚乳だけにしたものが精白米である。玄米は「天然の完全食」と呼ばれ、食物繊維、ビタミン、ミネラル、脂質など多彩な栄養機能成分をバランス良く豊富に含んでおり、食後高血糖を抑制する低GI(glycemic index)食品としても注目されている。

沖縄県在住の壮年期男性メタボリックシンドローム患者を対象に実施したパイロット臨床研究(玄米食の内臓肥満および糖脂質代謝に及ぼす影響: BRAVO研究)(琉球大学医学部第二内科・豊見城中央病院)によって、主食の白米だけを等カロリーの玄米に8週間置換するだけで明らかな体重減少効果、食後の高血糖・高インスリン血症の改善効果、脂肪肝改善効果、内皮依存性血管拡張反応の改善効果、ジャンクフード・ファストフードに対する嗜好性の緩和効果が確認された¹⁾。

コメの学名は*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1953年に我が国の研究者、土屋、金子らにより玄米中から世界で初めて分離抽出された。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あり、天然食品の中では米糠中に特異的に含まれている。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

分布することが判明しており³⁾、視床下部における小胞体ストレスの軽減や報酬系におけるゲノム修飾効果など、実に多彩な作用が発揮される。

筆者らは動物脂肪に対する嗜好性をマウスで評価する方法として、マウスに通常餌と高動物脂肪餌を同時に与え、自由に選択させる実験を行った。C57/B6マウスはヒトと同様、動物脂肪に対する嗜好性がきわめて強く、通常餌と動物脂肪餌を同時に給餌して選択させるとほぼ100%動物脂肪食を嗜好し、肥満を来す。一方、マウスに与える通常餌、動物脂肪餌の炭水化物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

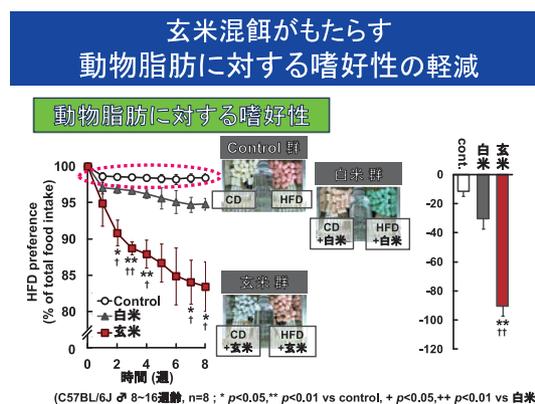


図4. 通常の餌と動物性脂肪を高含有する餌を同時に給餌して選択させる実験。ヒトと同様、マウスが動物性脂肪に対して強い嗜好性(依存性)を示す理由の一つとして、動物性脂肪の摂取が視床下部におけるERストレスを上昇させることがあげられる。玄米に高含有される γ -オリザノールは視床下部におけるERストレスを軽減し、動物性脂肪に対する嗜好性を和らげることが明らかとなった。

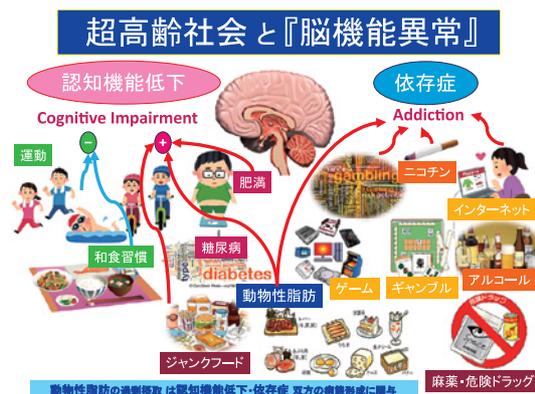


図5. 適度な運動習慣や和食習慣は認知機能の維持に効果的であり、身体活動量の低下や動物性脂肪の過剰摂取は認知機能低下を引き起こす。糖尿病や肥満症では認知機能が低下しやすいことも知られている。一方、ニコチンやアルコール、ひいてはインターネットやギャンブルに対する依存症が生活習慣の乱れをもたらし、種々の生活習慣病の発症基盤の一つになることが注目されている。

てマウスに与えたところ、炭水化物の一部を玄米粉末で置換した餌を同時に給餌されたマウスのグループにおいてのみ、動物脂肪餌に対する嗜好性が有意に軽減され(約20%)、結果的に、マウスの肥満や糖・脂質代謝異常が顕著に改善した(図4)。

さらに筆者らはHEK293細胞を用いて、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を確認しており、 γ -オリザノールが細胞レベルでもシャペロンとして機能することを明らかにしている。さらに、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より、 γ -オリザノールがツニカマイシンによって誘導されるERストレス関連分子の遺伝子発現を顕著に抑制することを実証した²⁾。

動物脂肪に対する依存と脳内報酬系の関わり

脳内報酬系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に、背側線条体におけるドパミン2型受容体(D2R)の活動低下が認められる。機能的MRIを用いた臨床研究においても、高動物脂肪食肥満者では食事後の線条体の活性化(血流増加)が消失しており、D2Rシグナルの低下が示唆されている。食事による脳内報酬を適切に受容できないため、“過食の連鎖”が断ち切れなくなった結果と解釈される⁸⁾。

高動物脂肪食習慣に伴う脳内報酬系のD2Rシグナル低下の分子メカニズムとして、高動物脂肪食摂取に伴うD2R遺伝子プロモーター領域(CpGアイランド)のDNAメチル化亢進(hyper-methylation)に伴うゲノム修飾(エピゲノム)の関与が示唆されている。一例として、高動物脂肪食環境下で内臓脂肪蓄積が起りやすい理由の一つとして、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していることがマウス実験で報告されている。この要因にも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いることが示されている⁹⁾。慢性的な動物脂肪の過剰摂取が代謝・内分泌の恒常性維持に関わるさまざまな遺伝子を不活性化する機構が存在し、食習慣の偏りや乱れが太りやすい体質を形成する可能性が注目される。最近、筆者らは γ -オリザノールが高動物脂肪肥満マウスの脳

内報酬系に働きかけてエピゲノム・コントローラーとして機能し、“満足できない脳”を“足るを知る脳”に変える機能を持つことを分子レベルで明らかにしている(英文論文投稿中)。さらに、 γ -オリザノールをナノ粒子カプセルに封入することにより、代謝改善効果を著明に増強させる新たなデリバリーシステムの開発にも成功した¹⁰⁾。

ヒトゲノム解読が完了し、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、肥満症の発症・進展メカニズムは遺伝子変異(ゲノム変異)ではほとんど説明できなかった。SNP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機序の解明が生活習慣病予防・改善に向けた新たなブレークスルーの鍵を握っており、2011年からは、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。

慢性的な動物脂肪の過剰摂取がもたらす視床下部の炎症や小胞体ストレス、脳内報酬系におけるエピゲノム変化は今後の肥満症治療における有力なターゲットである。和食をベースとした天然食品由来機能成分に焦点を当てた医学研究を通して、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習慣を改善する新たなアプローチが開発されることを期待したい(図5)¹¹⁾。

謝 辞

本研究の一部は、内閣府の戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)「次世代農林水産業創造技術」(管理法人:生研支援センター)により実施したものである。

文 献

- 1) Shimabukuro, M. *et al.*: *Br. J. Nutr.*, **111**, 310 (2013).
- 2) Kozuka, C. *et al.*: *Diabetes*, **61**, 3084 (2012).
- 3) Kozuka, C. *et al.*: *Endocrinology*, **156**, 1242 (2015).
- 4) Kozuka, C. *et al.*: *Br. J. Pharmacol.*, **172**, 4519 (2015).
- 5) 益崎裕章ら: *Diabetes Frontier*, **25**, 51 (2014).
- 6) Chun-Xia, Yi. *et al.*: *Physiol. Behav.*, **106**, 485 (2012).
- 7) 益崎裕章ら: *実験医学増刊*, **34**, 274 (2016).
- 8) Freedman, D. H.: *Sci. Am.*, **304**, 40 (2011).
- 9) Fujiki, K. *et al.*: *BMC Biol.*, **7**, 38 (2009).
- 10) Kozuka, C. *et al.*: *Drug Deiv.*, DOI: 10.1080/10717544.2017.1279237
- 11) 益崎裕章: 医師たちが認めた『玄米』のエビデンス, p. 177, キラジェンヌ社(2015).