

糖質制限時のエネルギーの主役“ケトン体”の効能と応用

西村 拓

世界に先駆けて超高齢社会を迎えている日本において、健康長寿社会の実現が強く求められている。健康寿命延伸に資する食と健康に関する知見の蓄積をもとに、新しい食品素材の探索、発酵や生体触媒を用いた同素材の製造技術の開発が今後ますます重要になると思われる。本稿では糖質制限時におけるグルコースの代替エネルギーとして注目を集めているケトン体の代謝や機能、一般向けの食品・サプリメントや医療用栄養剤としてのケトン体の利用、将来の需要拡大に向けた発酵などの生産技術に関する知見を紹介したい。

近年、糖質制限によるダイエット、アンチエイジングなどへの有効性に関する特集記事やテレビ番組、また関連食品・飲料を目にする機会が増えている。一般的な白米・パン・麺類などの糖質を中心とした食生活では、グルコースが体内の主要なエネルギー源として利用される。一方、飢餓や絶食時、あるいは肉・魚・乳製品を中心とした低糖質・高脂肪食（ケトン食）の継続的な摂取時においては、体内のグルコースは枯渇し、肝臓において脂肪酸からケトン体と呼ばれる3-ヒドロキシ酪酸（3HB）、アセト酢酸が生成される。その後、ケトン体は血液によって筋肉や脳の組織に輸送され、ミトコンドリア内でアセチル-CoAに変換されたのち、TCAサイクルで代謝されてATP合成に利用される。糖質制限により体内で誘導、あるいは外部から摂取されるケトン体は、糖質よりも効率よくエネルギーに変換され、脂肪として蓄積しにくく、また脳においては、グルコース以外に利用できる唯一のエネルギー源として重要な役割を果たしている。

ケトン体の一種である3HBは、*Ralstonia*属、*Pseudomonas*属細菌などがエネルギー貯蔵物質として菌体内に蓄積するポリマーであるポリヒドロキシ酪酸（PHB）を構成するモノマーとしても知られている。PHBのバイオプラスチックへの応用に関しては、発酵プロセスや菌体からの単離について多くの検討がなされてきたのに対し、3HBを分泌生産する微生物に関する知見は限られている。大腸菌への他生物からの合成系遺伝子導入による生産^{1,2)}、PHB合成微生物から変異体を取得し3HBを分泌させるもの、野生型の微生物では*Halomonas*属細菌を用いた3HBの生産が報告されている^{3,4)}。発酵法以外の3HBの生産方法としては、化学合

成法、微生物から単離したPHBの酵素分解法が知られている。米国ではすでに、ダイエットサプリとして一般利用向けの3HB製品の市販が始まっているが、そのほとんどがラセミ体3HB（R体純度50%）である。一方、ヒトの体内に存在する大部分の3HBはR体で、その作用に関する知見の多くがR体に関するものであり、S体の存在量は限定的でその機能も不明な点が多い。今後はR体純度の高い3HBの供給を可能にする生産方法への期待が高まると予想される。

医療分野における3HBの応用については、古くからケトン体でのんかん発作への改善作用が知られており、現在では難治性てんかんの治療法として確立されている。また、インシュリン欠乏により糖質をうまく利用できない糖尿病患者に対する食事療法としてもすでに取り入れられている。近年、3HBのシグナル伝達物質としての機能に関する報告が相次いでいる。3HBがヒストン脱アセチル化酵素の活性を阻害し、酸化ストレス耐性遺伝子の発現を亢進させること⁵⁾、また、インフラマソームと呼ばれる炎症にかかわる分子複合体の一部であるNLRP3の活性を阻害することが示され⁶⁾、神経や心筋に対する保護作用、抗老化作用、抗がん作用を持つことが明らかになってきた。今後、アルツハイマー病、心疾患、がんなどの治療法としても3HBの利用が進んでいくと思われる。

糖質の代替エネルギーとして、また、さまざまな細胞機能への関与が明らかになるにつれて、ダイエットや運動能力向上を狙ったサプリメント、医療用栄養剤、化粧品原料など、ケトン体を積極的に利用しようとする取り組みが世界中で始まっている。同時に今後高まるであろうケトン体摂取ニーズに対応すべく量産技術の開発も求められるだろう。

- 1) Thomson, N. M. *et al.*: *Biotechnol. J.*, doi: 10.1002/biot.201700571 (2017).
- 2) Matsumoto, K. *et al.*: *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **97**, 205 (2013).
- 3) Kawata, Y. *et al.*: *Bioresour. Technol.*, **156**, 400 (2014).
- 4) Yokaryo, H. *et al.*: *Biotechnol. J.*, doi: 10.1002/biot.201700343 (2018).
- 5) Shimazu, T. *et al.*: *Science*, **339**, 211 (2013).
- 6) Youm, Y. H. *et al.*: *Nat. Med.*, **21**, 263 (2015).