

麴に含まれるグリコシルセラミドの健康効果

山本 裕貴¹・浜島 弘史²・田中 優³・藤丸 裕貴¹
 阪本真由子¹・宮川 幸¹・西向めぐみ⁴・柳田 晃良⁵
 中村 強⁶・光武 進⁷・永尾 晃治⁸・中山 二郎⁹・北垣 浩志*

はじめに

現在の日本において生活習慣病の患者は急増しており、発酵食品を通じた生活習慣病の予防は消費者からの期待も大きい。そのメカニズムに関する知見は充分でない。

日本の伝統発酵食品には日本酒、焼酎、味噌、醤油、お酢、黒酢、甘酒、酒粕、塩麴、発酵大麦エキスなどがあり、共通して糖化剤を分泌する麴が含まれる。麴は蒸した米に麴菌 *Aspergillus oryzae* を生やしたものである。

そこで、日本の発酵食品共通に訴求できる機能性のメカニズムを探るため、その独自微量成分とその効果を調べることにした。発酵微生物の独自微量成分として、スフィンゴ脂質に着目した。スフィンゴ脂質は1884年に Thudichum がヒトの脳から発見した¹⁾もので、スフィンゴイド塩基（長鎖炭化水素鎖を基本骨格に持つアミノアルコール）にさまざまな化学結合した脂質の総称であり、アミド結合で脂肪酸を結合したものとセラミドを、グリコシド結合で糖を結合したものとグリコシルセラミド（グルコースが一つ結合していればグリコシルセラミド、なんらかの糖が一つ結合していればモノヘキソシルセラミド）を、リン酸ジエステル結合で親水基を結合したものとスフィンゴミエリンや inositol-phosphoceramide, mannose-inositol-phosphoceramide, mannose-(inositol-P)₂-ceramide を含む²⁾。スフィンゴ脂質の研究はその後長らく糖脂質の研究分野で行われていたが、1990年代に酵母の遺伝学を使って生合成経路が明らかになって³⁾以来、分子生物学や病理学、食品機能学の研究対象となりつつある。

黄麴菌 *A. oryzae* のスフィンゴ脂質としてそれまで報告のあったのは、グリコシルセラミドであった。このグリコシルセラミドは、グルコースが一つβ結合で結合しており、スフィンゴイド塩基として9-methyl-4,8-

sphingadienine, アミド結合した脂肪酸として 2'-hydroxyoctadecanoic acid や 2'-hydroxyicosanoic acid を持ち、スフィンゴイド塩基として 4,8-sphingadienine を持つ植物のグリコシルセラミドやスフィンゴイド塩基として sphingosine などを持つ哺乳類由来のグリコシルセラミドとは構造が異なっていることが1976年に大西らにより報告されていた⁴⁾。その後、ガラクトースが結合した分子種も同定され⁵⁾、筆者らも実際の麴製品での比率（グルコース：ガラクトース=7~8:2~3）を決定し⁶⁾、麴に含まれるモノヘキソシルセラミドはグリコシルセラミド（GC）と総称されるようになっている。

発酵食品、発酵微生物に含まれるスフィンゴ脂質

まず、日本の食事にとどの程度麴由来GCが含まれているかを調査した。その結果、味噌では18 μg/g、塩麴には127 μg/g、甘酒は7-21 μg/mL、濁り酒には4-16 μg/mL と多量のGCが含まれていること（図1）、甘酒をコップ一杯分（200 mL）飲むことで最大4.15 mgのGCを摂取することができることが明らかになった^{7,8)}。日本人の一日当たりのGC摂取量は26-77 mgである⁹⁾と報告さ

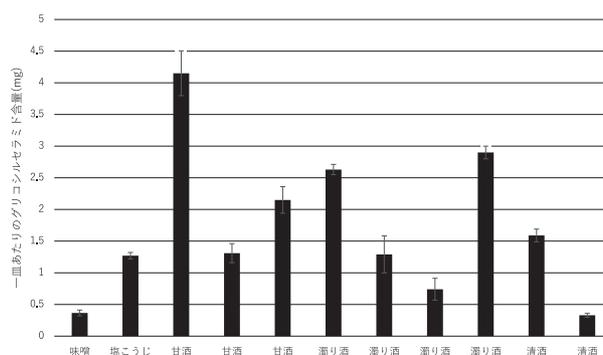


図1. 発酵食品に含まれるGC含量の比較（文献7から改変）。黒バーは3回の分析の平均値を、エラーバーは標準誤差を表す。

* 著者紹介 佐賀大学農学部生物環境科学科（教授） E-mail: ktgkhrs@cc.saga-u.ac.jp

¹ 佐賀大学農学部生物環境科学科（修士課程学生）

² 佐賀県地域産業支援センター産業振興部食品製造業振興課さがフード&コスメラボ（新産業創出研究員）

³ 九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門（博士後期課程学生）

⁴ 岩手大学農学部動物科学科（准教授）、⁵ 西九州大学健康栄養学部（教授）

⁶ 福岡女子大学国際文理学部食・健康学科（教授）、⁷ 佐賀大学農学部生命機能科学科（准教授）

⁸ 佐賀大学農学部生命機能科学科（教授）、⁹ 九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門（准教授）

れており、食事を選べばGCの摂取量を大幅に増やすことができることを明らかにした。

食餌性のGCの腸管での代謝と機能性

食事性の脂質、特に脂肪酸がエステル結合した脂質は、小腸のリパーゼで加水分解されモノグリセリドと脂肪酸になり腸管の上皮細胞に取り込まれる。一方、脂肪酸がアミド結合しているGCも同様に摂取された後、小腸のセラブロシダーゼで加水分解されセラミドになり、さらにセラミダーゼで加水分解されスフィンゴイド塩基になり、その一部は腸管の上皮細胞に取り込まれると考えられてきた。事実、RIとラットを使った実験で脂肪酸の20–42%が、スフィンゴシンの55–60%が体内に吸収され、残りは糞に移行したと報告されている¹⁰⁾。しかし特に植物性のスフィンゴイド塩基の吸収は投与後6時間で2%程度であることが近年報告された¹¹⁾。これは、植物性のスフィンゴイド塩基が上皮細胞のP糖タンパク質で排泄されるためだと考えられている¹²⁾。これらのことから、動物性のスフィンゴイド塩基以外は、ほとんどが吸収されずに大腸に移行すると考えられ始めている。トウモロコシのGCをマウスに摂取させた研究では摂取させたGCのうち19–33%は糞に検出されたという報告¹³⁾もある。これらのことから、植物性あるいは発酵食品のGCは、大部分がそのままの形で小腸をすり抜けるが、大腸ではそのまますり抜けるわけではなく一定割合は大腸で分解吸収利用代謝されると考えられる。

GCの摂取時の機能性については多くの報告がある。トウモロコシGCのマウスの接触性皮膚炎の改善効果¹⁴⁾や、米ぬかや胚芽GCのヘアレスマウスへの経皮水分蒸散量の減少¹⁵⁾などの報告がある。そのメカニズムは、こんにやくGCと培養細胞を使った研究により、PPARの活性化や肌でのセラミド合成を活性化する¹⁶⁾ことなどが報告されている。また、GCがマウスの大腸がん(大豆GC¹⁷⁾)や頭首扁平上皮がんを抑制したり(米ぬかGC^{18,19)})、大腸がんモデルマウスで大腸でのサイトカインの生成を抑制したりする効果(トウモロコシGC²⁰⁾)も報告されている。

摂取した麴GCの腸内細菌、肝臓への影響

しかしこれまで麴GCがどのような代謝を受け、どのような機能性を持っているかについては報告がなかった。まず麴GCが摂取された後の腸管での挙動を調べた。その結果、麴GCは小腸では分解されないで通過し、大腸で分解吸収代謝されていることを示唆するデータを得た²¹⁾。

そこで麴GCが腸内細菌に与える影響を調べるため、麴GCを接触させたマウスの糞を次世代ゲノムシーケンサーで解析した。その結果、*Blautia coccoides*などの腸内細菌が麴GC給餌マウスで増えていることが明らかになった²¹⁾。*B. coccoides*はプロバイオティクスとして摂取すると、抗不安作用や腸炎防止効果があることが報告されており、麴GCにもプレバイオティクスとして同様の効果があることが期待される。

さらに、麴GC摂取の肥満病態状態への影響を調べるため、麴GCを肥満マウス(食欲ホルモンであるレプチンに遺伝的欠損を持つ*db/db*マウス)に給餌してその栄養状態を解析した。その結果、麴GC非給餌マウスと比べて肝臓コレステロールの含量が低下し、盲腸、糞中の胆汁酸濃度が増加すること、肝臓でコレステロール異化の律速酵素であるCYP7A1やコレステロールの排泄を行うABCG8の遺伝子発現が統計的に有意に増加していることが明らかになった²²⁾。肝臓へのコレステロールの蓄積は脂肪肝などの病態を引き起こすため、本研究結果は脂肪肝予防・改善に麴を基盤とする発酵食品を摂取することが有効であることを示唆している。

実際に培養細胞を使った実験でも、麴GCの分解物であるスフィンゴイド塩基にはメタボリックシンドローム改善効果の指標であるPPAR活性化能や脂肪細胞の褐色化に効果があるGPR120活性化能があることが示された²³⁾。これらのことから麴GCはメタボリックシンドローム改善効果を持つことが期待される。

今後の展開

以上の研究から、日本の発酵食品には独自構造を持つ麴GCが豊富に含まれること、これらが腸内細菌叢の改善効果や肝臓コレステロール減少効果を発揮すること、麴グリコシルセラミド分解物には培養細胞レベルでメタボリックシンドローム改善効果があることを明らかにした(図2)。麴は日本の発酵食品のほとんどに含まれることから、これらは日本の発酵食品に共通して訴求できる健康機能性であると言ってよいと思われる。

グリコシルセラミドはマウスの腸管に幼若時に存在するとその後のアレルギーを抑制する²⁴⁾ことが報告されている。また、食餌のグルコシルセラミドは腸管内で腸内細菌によってセラミドに分解され、機能を発揮している可能性も指摘されている¹³⁾。麴自体にも抗肥満効果が報告されている²⁵⁾ことを考えると、麴グリコシルセラミドの摂取もこれらの健康効果をもたらしている可能性があり、今後一連の研究が発展すれば和食全般の強力な健康エビデンスになることが期待される。

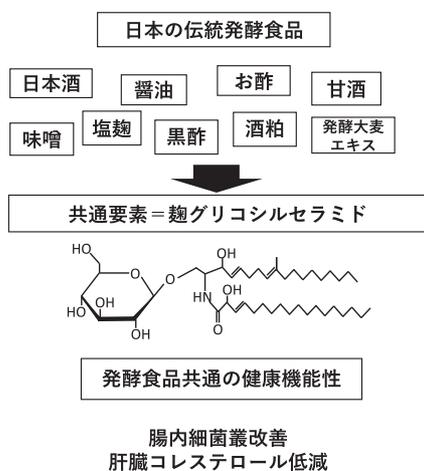


図2. 麴グリコシルセラミドの腸内細菌改善効果, 肝臓コレステロール低減効果.

文 献

- 1) Thudichum, J. L. W.: *A treatise on the chemical constitution of the brain*, Bailliere, Tindall and Cox, London (1884).
- 2) Kitagaki, H. *et al.*: *Biochim. Biophys. Acta*, **1768**, 2849 (2007).
- 3) Dickson, R. C. *et al.*: *Mol. Cell Biol.*, **10**, 2176 (1990).

- 4) Fujino, Y. and Ohnishi, M.: *Biochim. Biophys. Acta*, **486**, 161 (1976).
- 5) Tani, Y. *et al.*: *Biotechnol. Lett.*, **36**, 2507 (2014).
- 6) Hamajima, H. *et al.*: *Fermentation*, **2**, 2 (2016).
- 7) 阪本真由子ら: *日本醸造学会誌*, **112**, 655 (2017).
- 8) Takahashi, K. *et al.*: *J. Oleo Sci.*, **63**, 15 (2014).
- 9) Yunoki, K. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **72**, 222 (2008).
- 10) Nilsson, A.: *Biochim. Biophys. Acta*, **187**, 113 (1969).
- 11) Sugawara, T. *et al.*: *J. Lipid Res.*, **51**, 1761 (2010).
- 12) Sugawara, T. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68**, 2541 (2004).
- 13) Kawata, M. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **82**, 2191 (2018).
- 14) Duan, J. *et al.*: *Lipids*, **46**, 505 (2011).
- 15) Tsuji, K. *et al.*: *J. Dermatol. Sci.*, **44**, 101 (2006).
- 16) Shirakura, Y. *et al.*: *Lipids Health Dis.*, **11**, 108 (2012).
- 17) Symolon, H. *et al.*: *J. Nutr.*, **134**, 1157 (2004).
- 18) Yazama, H. *et al.*: *Int. J. Clin. Oncol.*, **20**, 438 (2015).
- 19) Fujiwara, K. *et al.*: *Int. J. Clin. Oncol.*, **16**, 133 (2011).
- 20) Yamashita, S. *et al.*: *J. Oleo Sci.*, **66**, 157 (2017).
- 21) Hamajima, H. *et al.*: *Springerplus*, **5**, 1321 (2016).
- 22) Hamajima, H. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, DOI: 10.1080/09168451.2018.1562877 (2018).
- 23) Esaki, S. *et al.*: *J. Food Biochem.*, **42**, e12624 (2018).
- 24) An, D. *et al.*: *Cell*, **156**, 123 (2014).
- 25) Yoshizaki, Y. *et al.*: *PeerJ*, **2**, e540 (2014).