

玄米機能成分を活用する脳機能改善 ～人生100年時代を生き抜く健康脳づくりのアプローチ～

益崎 裕章^{1*}・岡本 士毅¹・小塚智沙代^{1,2}
山崎 聡^{1,3}・尾形 絵美³・島袋 充生³

はじめに

「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る機能成分であり、分子シャペロンとして機能し、視床下部の小胞体ストレスを軽減して動物性脂肪依存を緩和する。さらに、γ-オリザノールは膵β細胞における小胞体ストレスを軽減して膵島機能を改善し、高血糖を改善する。ゲノム修飾(エピゲノム)とはDNAの塩基配列の変化を伴わない情報記憶と遺伝子の発現調節であり、発生や分化など多様な生命現象に関わる。エピゲノムはDNAメチル化やヒストン修飾、クロマチン構造の形成やリモデリングにより制御されており、特に、食品成分やそれらの代謝物がエピゲノム・コントローラーとして機能することが注目されている。γ-オリザノールは脳内報酬系に作用してDNAメチルトランスフェラーゼを阻害し、動物性脂肪

の過剰摂取によって減弱するド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。

玄米がもたらす抗メタボ作用の分子メカニズム

近年、玄米による多彩な代謝改善効果の実相が明らかになってきた。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改善効果、脂肪肝改善効果、体重減少効果が明らかになった¹⁾。筆者らはマウスを用いた一連の研究から、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(ERストレス)が動物性脂肪に対する嗜好性を高め、動物脂肪依存に陥る悪循環のメカニズムを世界で最初に明らかにした²⁾。一方、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ERストレスを軽減し、動物性脂肪依存を緩和すること

玄米機能成分 γ-オリザノールの新たな作用点・新たな作用メカニズム

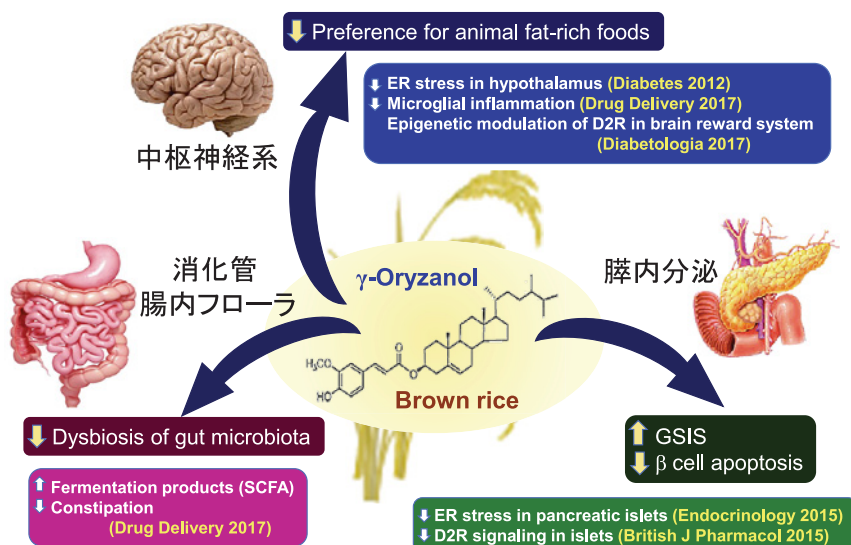


図1. γ-オリザノールは脳、膵内分泌系、腸内フローラに作用して多彩な代謝調節機能を発揮する

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)

²理化学研究所生命医科学研究センター, ³福島県立医科大学糖尿病内分泌代謝内科学講座

*E-mail: hiroaki@med.u-ryukyu.ac.jp

を実証した²⁾。筆者らの研究により、 γ -オリザノールが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ことも明らかになっている^{3,4)}。

さらに最近、 γ -オリザノールがゲノム修飾（エピゲノム）機序を介して脳内報酬系の機能を改善する新たなメカニズムも解明された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重要な発見であり、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、糖尿病、食行動異常を予防・改善する医療ツールとして γ -オリザノールの効果に期待が寄せられている（図1）。

肥満者の脳に生じている慢性炎症と小胞体ストレス

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（レプチン抵抗性）、食欲を抑制できなくなることに加え、運動報酬も低下し、身体活動量が顕著に低下する⁶⁾。高カロリー食に耽溺するうえ、消費カロリーも減弱するというダブル・パンチに見舞われ、マウスはいっきに肥満する。

視床下部においては主に弓状核が指令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制御している（メタボリック・ハンガー調節系）。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）を誘導し、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れる⁷⁾。マウスに動物性脂肪餌を与えると短期間に視床下部に活性化ミトクログリアが浸潤し、脳のダメージと白血球の遊走が進行し、やがて脳は慢性炎症に陥る。このような脳の炎症は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注目される⁸⁾。

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性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、高動物性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性脂肪餌を選択する。マウスに通常餌と高動物性脂肪餌を同時に与え、自由に選択させる実験系において、分子シャペロンとして機能する4フェニル酪酸（4-PBA）を投与しておく高脂肪餌を選択する割合が有意に減少し、肥満や高血糖が改善する²⁾。

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

興味深い。依存症においては刺激物質の摂取量が増加していく仕組みは、脳内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）を得られなくなるという点で共通している。コカインやヘロインなどの麻薬依存ラットと同様、動物性脂肪の高カロリー餌を与えて肥満させたラットにおいても動物性脂肪に対して脳内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。麻薬・ニコチン・アルコールに対する依存モデル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は動物性脂肪餌を止めてから2週間経過しても改善しない。動物性脂肪は脳において麻薬以上に麻薬的に作用していることがわかる⁹⁾。

γ -オリザノールによる脳内小胞体ストレス抑制効果

コメの学名はOryza Sativaであり、まさに“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、土屋らにより玄米中から世界で最初に分離抽出された。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、停留することが判明している³⁾。

筆者らは動物性脂肪に対する嗜好性をマウスで評価するため、マウスに通常餌と高動物脂肪餌を同時に与えて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、動物性脂肪に対する嗜好性がきわめて強く、通常餌と高動物性脂肪餌を同時に給餌して選択させると、ほぼ100%高動物性脂肪食を好む。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製し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給餌されたグループにおいてのみ、動物性脂肪餌に対する嗜好性が有意に軽減し（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²⁾。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 -オリザノールが生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明らかにしている²⁾。

γ-オリザノールによる脳内エピゲノム制御効果

脳内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、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、肥満者では食事後の線条体の活性化(血流増加)が顕著に減弱しており、D2Rシグナルが低下していることが明らかになっており、食事による満足(=脳内報酬)を適切に受容できないため、“過食の連鎖”が断ち切れないことを示している¹⁰⁾。

動物性脂肪の習慣的な過剰摂取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、D2R遺伝子のプロモーター領域(CpGアイランド)におけるDNAメチル化の亢進(hyper-methylation)によるD2R遺伝子の転写活性の減弱、すなわち、エピゲノムの関与が注目されている。たとえば、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、PPARγの発現レベルが低下することがマウス実験で報告されている¹¹⁾。このメカニズムにもPPARγ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。食習慣の偏りや乱れが太りやすい体質を形成するメカニズムとして、動物性脂肪の過剰摂取が代謝・内分泌の恒常性

維持に関わるさまざま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、さらに、多様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⁾(図2)。

報酬系神経核の中核を成す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、動物性脂肪による肥満マウスの線条体ではドパミンD2受容体(D2R)遺伝子のプロモーター領域におけるDNAメチル化が明らかに亢進しており、転写抑制に伴ってD2R mRNA発現およびタンパク発現レベルの著明な低下が認められた⁵⁾。動物性脂肪による肥満マウスで観察されるこのような現象は報酬系に特異的であり、視床下部ではまったく認められなかった⁵⁾。

一方、DNAメチル化を担う酵素、DNAメチル基転移酵素(DNMT)に対する阻害剤を動物性脂肪による肥満マウスに投与すると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明らかに減弱し、肥満が軽減された。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、DNAメチル基転移酵素(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⁾(図3)。

動物性脂肪は脳内において部位特異性を持って炎症・

食品成分や代謝産物は
エピゲノム調節系の基質や
co-factorとして働き
代謝・生体機能調節において
重要な役割を演じている

人生100年時代
生活習慣病予防・改善
のための食事療法は
食品成分や代謝産物の
分子メカニズムを基盤
とする個別化・精密医療
に向かうと予想される

Rosen E.D. et al.
Diabetes 67:1923-1930, 2018
引用改変

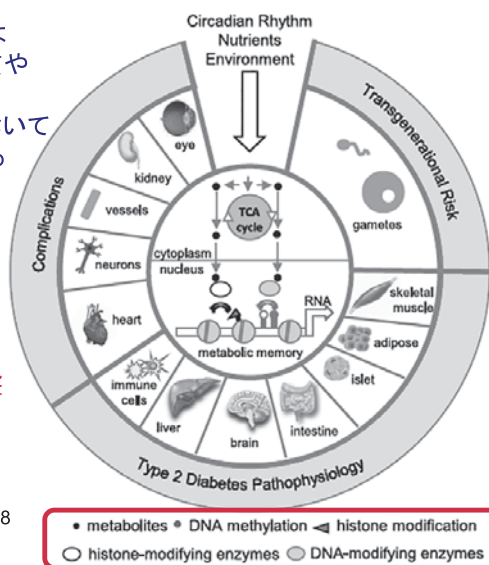


図2. エピゲノム調節因子としての食品由来成分の意義

動物性脂肪による肥満マウス(γ-オリザノール投与マウス)の脳内報酬系(線条体)におけるドパミン受容体の発現量

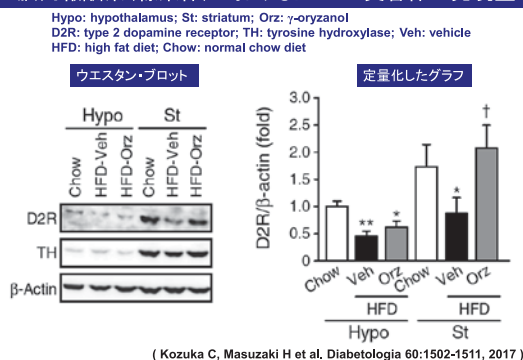


図3. γ-オリザノールは動物性脂肪の摂取によって減少する脳内報酬系の2型ドパミン受容体の発現量をエピゲノム機序によって回復させる

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、きわめてユニークな作用機構が明らかになった⁵⁾(図4)。

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視床下部の炎症や小胞体ストレス、脳内報酬系におけるゲノム修飾は人生100年時代を生き抜く健康脳づくりにおける有力なターゲットであり、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する画期的な予防医学アプローチが樹立されることを期待したい¹³⁻¹⁵⁾。

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

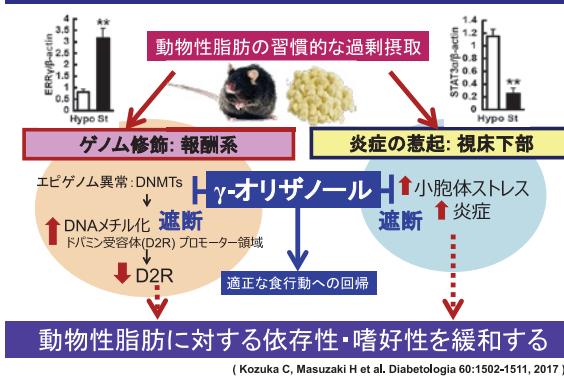


図4. γ-オリザノールは視床下部と報酬系の双方を作用点として動物性脂肪依存を改善する

謝 辞

『生物工学会誌』97-10・11号特集におきまして寄稿の機会を与えていただいた藤井力先生、水沼正樹先生に厚く御礼申し上げます。本稿で紹介した研究成果は内閣府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)の一環として実施されたものであり、一連の研究の推進において多大なる御指導を賜りました阿部啓子教授(東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻)、ならびに、多大なる御支援を賜りました一般財団法人バイオインダストリー協会の秋元健吾部長、矢田美恵子課長に対して深甚の感謝の意を表します。

文 献

- 1) Shimabukuro, M. et al.: *Br. J. Nutr.*, **111**, 310 (2014).
- 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) Kozuka, C. et al.: *Diabetologia*, **60**, 1502 (2017).
- 6) Fernandes, M. F. et al.: *Cell Metab.*, **22**, 741 (2015).
- 7) 益崎裕章ら: *実験医学*, **34**, 110 (2016).
- 8) Yi, C. X. et al.: *Physiol. Behav.*, **106**, 485 (2012).
- 9) Di Leone, R. J. et al.: *Nat. Neurosci.*, **15**, 1330 (2012).
- 10) Freedman, D. H.: *Sci. Am.*, **304**, 40 (2011).
- 11) Fujiki, K. et al.: *BMC Biol.*, **7**, 38 (2009).
- 12) Rosen, D. E. et al.: *Diabetes*, **67**, 1923 (2018).
- 13) Masuzaki, H. et al.: *J. Diabetes Investig.*, **10**, 18 (2019).
- 14) 益崎裕章: 医師たちが認めた『玄米』のエビデンス(渡邊 昌 監修), p. 177, キラジェンヌ社 (2015).
- 15) 益崎裕章ら: *生物工学*, **97**, 296 (2019).