

SHRSPラットによる胡麻リグナン類の脂質代謝改善作用の評価

近畿大学医学部衛生学教室
小川 博

最近の日本における死因別死亡率を見てみると、悪性新生物と共にアテローム性動脈硬化に起因する脳心血管疾患（脳梗塞、虚血性心疾患等）による死亡率が上昇している。このアテローム性動脈硬化の主要なリスクファクターとして高血圧、高脂血症（高コレステロール血症）があげられるが、日常摂取する食品にこれらのリスクファクターを改善できる有効成分が存在すれば、日常の食生活によりアテローム性動脈硬化の予防が十分可能になると考えられる。食品成分には有用な生体機能調節作用を有する化合物が数多く存在し、食品成分であるが故にその毒性も低いと考えられ、有用性も高い。またバイオテクノロジー等の方法によりその化合物の生産向上も可能である。

このような観点から、本講演では胡麻に含まれるリグナン化合物を中心とした食品成分の脂質代謝改善作用について、市販の脂質代謝改善薬の作用と対比しつつ報告したい。

1. 実験動物の選択

脂質代謝改善作用の検討にあたり、実験動物の選択が重要となりますが、我々は脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（SHRSP）を使用しています。ラットは一般に動脈硬化に抵抗性を示し、高コレステロール血症を発症しにくいとされていますが、SHRSPは高脂質食投与により容易に高コレステロール血症を発症し、脳底動脈や腸間膜動脈等に脂質の沈着をおこしやすい事が知られています。このようにSHRSPは容易に高コレステロール血症を発症すると共に高血圧を自然発症することから、アテローム性動脈硬化の主要リスクファクターを併せもつこととなり非常に有用な実験動物となり得ると考えます。

2. 胡麻に含まれるリグナン化合物

食品には生体機能調節作用を有する多くの有効成分が存在すると考えられます。我々はその中で、胡麻に含まれるリグナン類に着目しました。リグナンとは *p*-Hydroxyphenylpropane 単位の酸化的カップリングにより生成した低分子化合物と定義されています。胡麻には比較的多量のリグナン

化合物が含まれており、なかでもセサミン（胡麻原油中 0.5-1.2%）がよく知られています。Fig. 1に示したようにセサミンには三種の立体異性体が存在し、それぞれ二つのEnantiomerが存在します。その他に抗酸化作用を有するセサミノールが含まれています。セサミノールは脂質過酸化抑制の観点から興味深い化合物です。

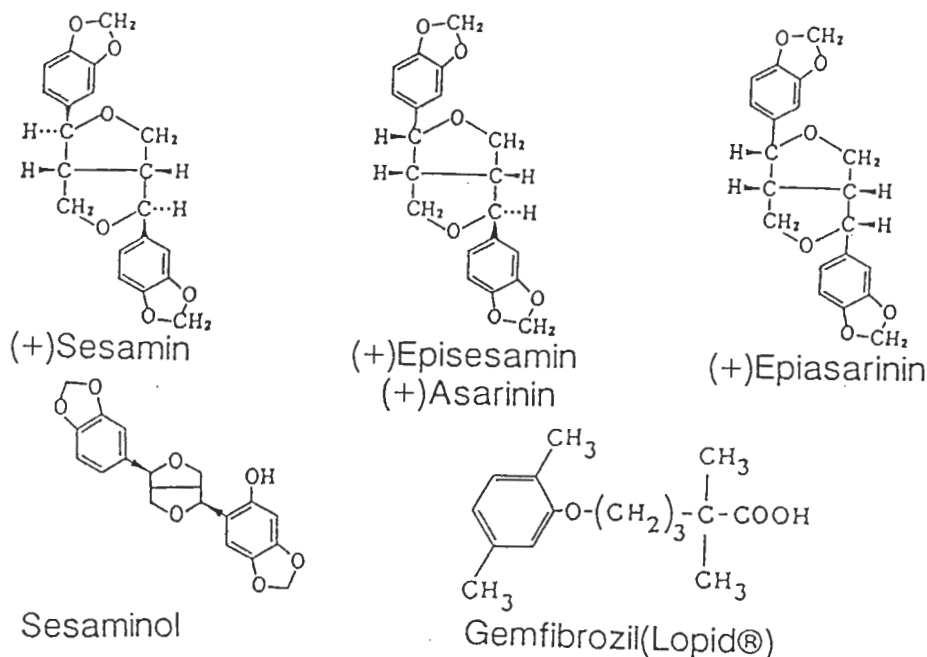


Fig. 1 Lignans in sesame oil

今回はn-6系多価不飽和脂肪酸代謝に関連し、脂質代謝に影響を及ぼすと考えられるセサミン、なかでも（+）セサミンと（+）エピセサミンについて検討しました。

3. セサミンの生理作用

セサミンは Fig. 2 に示すようにn-6系多価不飽和脂肪酸代謝においてジホモ- γ -リノレン酸（DGLA）からアラキドン酸（ARA）への変換を触媒する Δ^5 -不飽和化酵素（ Δ^5 -Desaturase）を特異的に阻害することが知られています。この阻害によりプロスタグランジン-1シリーズの前駆体であるDGLAが増加し、プロスタグランジン-2シリーズの前駆体であるARAが減少し、プロスタグランジン系のバランスが変化することが予測されます。同時にn-6系とn-3系の多価不飽和脂肪酸のバランスが変化することが予測され脂質代謝にいかなる有効性が現れるか興味深い所です。

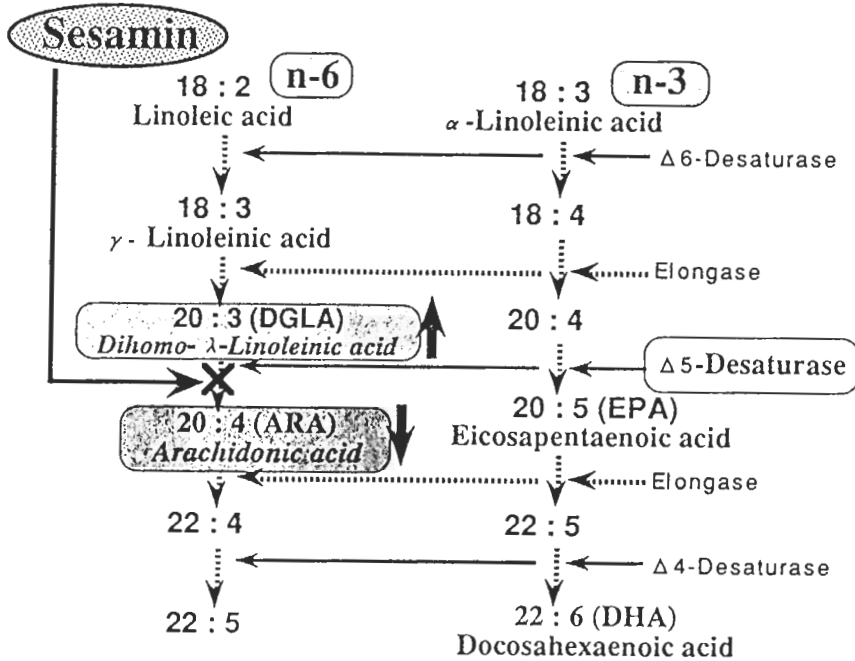


Fig. 2 Metabolic pathway of fatty acids

4. セサミンの脂質代謝改善作用

そこで、セサミンを0.5%含む飼料をSHRSPに投与し脂質代謝への影響を検討した。すると、セサミン投与群では血中において、超低比重リポ蛋白(VLDL)の減少と、善玉とされる高比重リポ蛋白(HDL)の上昇が認められた。なかでも抗動脈硬化作用の中心的役割をなす、すなわち末梢より肝臓へコレステロールを運ぶ(コレステロール逆転送)apoE-HDLの上昇が観察された。

一方、肝臓ではミクロソーム分画のAcyl-CoA:Cholesterol acyltransferase(ACAT, EC 2.3.1.26)活性の抑制が認められた。ACAT活性はこれまでRIを用いたRI-TLC法にて測定されていたが、我々はHPLCを用いた新規なACAT測定法を開発し今回の活性測定に応用した。

ACATは腸管における外因性コレステロール吸収の律速酵素であると共に、Fig. 3に示したようにマクロファージのコレステロール蓄積を上昇させ泡沫化を促進するとされる。マクロファージの泡沫化(泡沫細胞)は初期のアテローム性動脈硬化巣に多くみられ、アテローム性動脈硬化の主要因と考えられている。これまで食品成分で有効なACAT活性抑制作用を有する化合物は知られていないことから、セサミンのACAT活性抑制作用は抗動脈硬化の観点から非常に興味深いと考える。

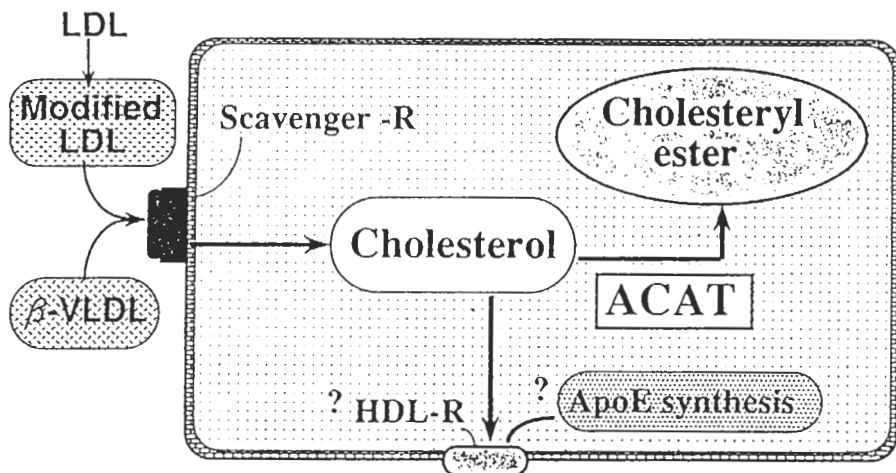


Fig. 3 Cholesterol metabolism in monocyte/macrophage

5. 食事性高コレステロール血症を誘導したSHRSPにおけるセサミンの脂質代謝改善作用

上述のように、通常食の場合、セサミンはVLDL減少、HDL上昇並びにACAT活性抑制作用を有し、脂質代謝における有効性が示唆された。そこで次に高コレステロール血症を誘導した場合における作用を検討した。

高脂質食をSHRSPに投与すると容易に高脂血症（高コレステロール血症）を発症するが、高脂質食にセサミンを加えて投与すると脂質代謝が改善されることが明らかとなった。すなわちセサミン投与により、血清Atherogenicリポ蛋白（β-VLDL等）の上昇抑制、抗動脈硬化性のHDLの減少抑制が観察される。この際同時に、血清トリグリセライドの減少と動脈硬化指数の減少を伴った。加えて、血清脂質代謝律速酵素、すなわち肝性トリグリセライドリパーゼ（h-TGL）やリポ蛋白リパーゼ（LPL）活性アンバランスの是正が認められた。

以上の血清リポ蛋白代謝改善効果に加え、肝臓では肝臓コレステロール異化律速酵素であるCholesterol 7 α -hydroxylase（EC 1.14.13.17）活性亢進が観察されると共に、コレステロール、トリグリセライドの蓄積が大きく抑制される。

次に、HPLCを用いてセサミンを2種の立体異性体（+）セサミンと（+）エピセサミンに分離し、それぞれを0.15%含む含む飼料を投与して検討を行った。その結果、血清脂質代謝に対する有効性は（+）エピセサミンに基づくと考えられた。また肝臓脂質代謝に対する有効性は（+）セサミン、（+）エピセサミン共に観察されたが、（+）エピセサミンの方がより強力であると判断された。また通常食摂取時におけるACAT活性抑制作用は（+）エピセサミンに基づくものと考えられた。

6. ラットで得られた結果をヒトに外挿するには？

ラットをはじめとする実験動物で得られた結果をヒトに外挿する際には大きな注意を払う必要がある。今回も、ヒトとSHRSP（ラット）では以下に述べるように脂質代謝が異なる箇所が存在するため、その違いを完全に把握する必要があると考える。

血中では、ヒトの場合コレステロールエステル転送蛋白（CETP）によりHDLよりVLDL、LDLへコレステロールエステルの転送が行われる。従って、コレステロール代謝はLDL主体であり、末梢や肝臓へのコレステロール運搬は主にLDLにより行われ、HDLは主に末梢よりコレステロールを引き抜く役割を担う。しかし、ラットの場合CETP活性がなくリポ蛋白間においてコレステロールエステルの転送は行われなため、コレステロール代謝はHDLが主体であり、末梢より引き抜いたコレステロールはHDLにより肝臓に運搬される。この際のコレステロール逆転送に関連するHDLの亜分画、すなわちHDL₁（apoE-HDL）が低比重リポ蛋白（LDL）分画（d: 1.006~1.063）に亘って存在していることからHDLの動態を検討する際 apoE の測定が重要となる。上述のようにHDL₁がLDL分画に混在するためラットの場合 Native LDLを得にくく、且つLp(a)が存在しないとされている。

肝臓では、ラットの場合コレステロール生合成律速酵素であるHMG-CoA reductase（EC 1.1.1.34）の阻害がかかりにくいいためスタチン系のHMG-CoA reductase inhibitor 剤の作用が発現しにくい等十分注意する必要がある。

我々はセサミンの効果を、市販の脂質代謝改善薬をSHRSPに投与した場合の作用と対比しつつ検討を進めている。そしてセサミンは、ラットにおいて有効性が明確に発現するGemfibrozil（Lopid）の作用に比較的類似性があることを明らかにしている。

7. SHRSP（ラット）を用いた実験系の食品並びにそれらの成分における脂質代謝改善作用の検索及び評価への適用

脂質代謝改善作用の検索及び評価においては、単に血清脂質（特にコレステロール）の変動のみで判断するのは危険である。先に述べたヒトと実験動物（ラット）間の代謝系の違いを十分理解した上で、リポ・アポ蛋白代謝、脂質代謝関連酵素活性を含めた血清並びに肝臓脂質代謝全体の動態を把握することが必要となっている。このような手法を用いてより安全で有効な作用を示す食品並びにその成分の検索を広範囲に進めている。