

教育講演 I

メタボ時代における機能性食品, サプリメントの使い方とその科学的評価

内藤 裕二

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

(平成 24 年 4 月 12 日受付)

要旨: メタボリックシンドロームは過食, 運動不足による内臓脂肪の蓄積から始まり, いわゆる「内臓脂肪型肥満」に糖尿病, 高血圧, 脂質代謝異常を併発する病態である. メタボリックシンドロームの肝臓での表現型とされる非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) が注目されている. さらに, 肥満者やメタボリックシンドロームは悪性腫瘍の高危険群でもある. 本稿では, NAFLD と大腸癌を例に, 日常的な運動, 機能性食品成分, サプリメント, カロリー制限のメタボリックシンドローム予防有効性についての現状を述べた.

(日職災医誌, 60:245—251, 2012)

—キーワード—

メタボリックシンドローム, 非アルコール性脂肪性肝疾患, サプリメント

はじめに

食生活の欧米化, 運動不足などにより肥満人口は増加の一途をたどり内臓肥満を基盤に発症するメタボリックシンドロームが問題視されている. メタボリックシンドロームは過食, 運動不足による内臓脂肪の蓄積から始まり, いわゆる「内臓脂肪型肥満」に糖尿病, 高血圧, 脂質代謝異常を併発する病態であり, 動脈硬化の進展による心筋梗塞, 脳梗塞, 閉塞性動脈硬化症などの心血管疾患の高リスク群として位置づけられている. メタボリックシンドロームの肝臓での表現型とされる非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) には, 良好な経過をたどる単純性脂肪肝 (simple hepatic steatosis) と肝硬変, 肝臓への進展する可能性のある非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) が含まれる. さらに興味深い点は, 肥満者やメタボリックシンドロームは悪性腫瘍の高危険群である点である. NASH 患者の死因として肝細胞癌だけでなく他臓器がんが多いとの疫学調査も発表されている. 日本人の消化器領域の悪性腫瘍も増加傾向にあり, 特に大腸癌, NASH 由来肝細胞癌の増加は著しく, 生活習慣を考慮した疾病予防医学は新たな展開をみせている. 本稿では, NAFLD, NASH, 大腸癌などに焦点をあて, 運動ならびに機能性食品因子, サプリメントによるその予防に焦点を当て解説した.

NASH と酸化ストレス

1980 年に Mayo Clinic の Ludwig ら¹⁾が, 非飲酒者にもかかわらずアルコール性肝炎類似の組織所見を呈する例を NASH として報告した. NASH は良好な経過をたどる通常の単純性脂肪肝と異なり, 炎症の持続, 線維化の進行により肝硬変, 肝不全へと至ることがある. NASH の病理学的機序は明らかではないが, Day ら²⁾が提唱した “two hit theory” が広く受け入れられている. すなわち, 肥満, 脂質異常症, 糖尿病などが “First hit” となって肝脂肪化を起し, さらに酸化ストレスを主体とする “Second hit” が加わり NASH が発症するというものである (図 1).

ただし, NASH 病態における酸化ストレスの要因は, いまだ十分に解明されていない. 肥満や糖尿病に伴ってインスリン抵抗性状態になると, 食事の中性脂肪や末梢脂肪組織由来の遊離脂肪酸の肝臓への流入が増加し, ミトコンドリアの β 酸化が飽和状態になる. その後, ペルオキシゾームでの β 酸化が亢進し, その代謝の過程で活性酸素・フリーラジカル種が生じるとされている. NASH 患者の肝組織で高頻度に観察される鉄沈着の関与を指摘する報告もあり, 実際に血液を体外に排除する瀉血療法の有効性が実験動物モデルでもヒト NASH でも確認されている³⁾⁴⁾. 腸内環境が NASH 進展に影響を及ぼす可能性が注目されている. 実験的にデキストラン硫酸腸炎を惹起した高脂肪食摂取マウスでは, 腸内細菌由来のエンドトキシンが炎症性サイトカインを誘導し, 脂

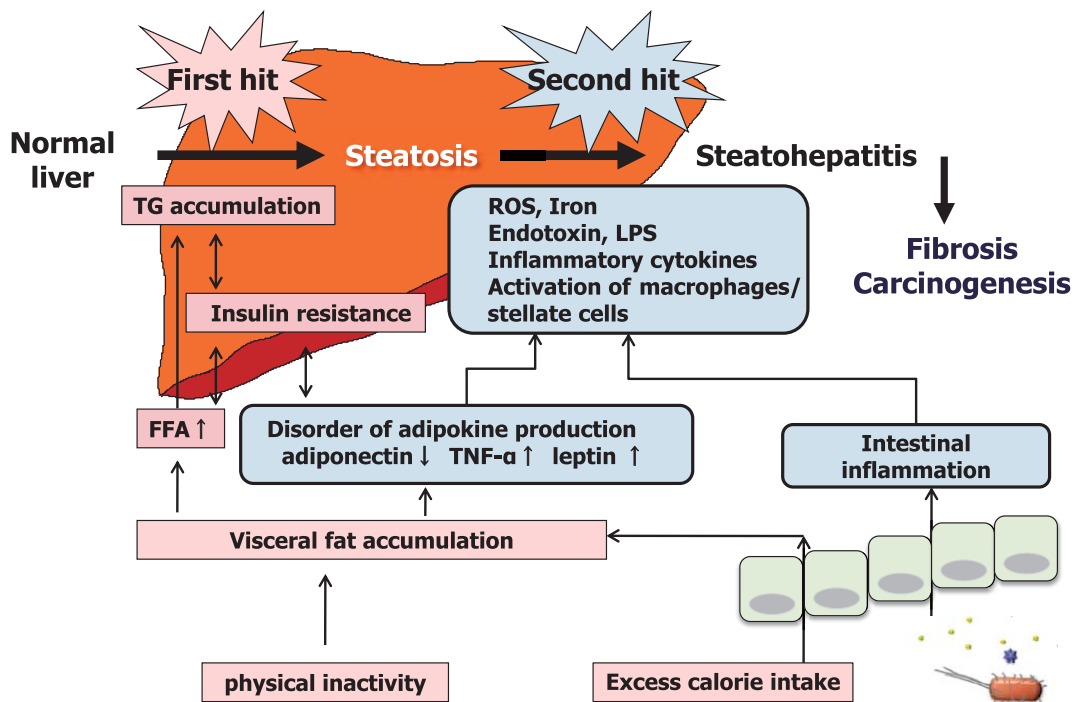


図1 NAFLD/NASHの病態

脂肪肝だけでなくNASH様病態を惹起することが報告されている⁵⁾。プロバイオティクスなどによる腸内環境の整備がNASH進展を抑制する可能性があり、NASH治療における新たな標的と考えられている。より直接的に、肝組織内に脂質過酸化反応に起因する4-hydroxy-2-nonenal (HNE) や N^ε-(hexanoyl) lysine (HEL) などのアルデヒド類が酸化シグナルとして病態を修飾するとの成績もある。単純性脂肪肝と比べてNASHでは酸化ストレスマーカーであるチオレドキシンが高値を示すことも特徴であり、チオレドキシン値は肝組織内の鉄沈着の程度と正の相関がある⁶⁾。さらに、NASHに特徴的病理所見である線維化についても、肝星細胞のNADPH酸化酵素から産生される活性酸素が関与するとの成績もある。しかし、NASHにおける酸化ストレスの関与についての詳細は今後さらに明確にされるべき課題である。

臨床的にはNASHに対する治療法は確立されていないが、抗酸化療法としてのビタミンEなどの抗酸化物質投与あるいは除鉄療法などの有効性が多数報告されている。われわれの成績⁷⁾でもビタミンE(300mg/日)の投与はALT(肝障害マーカー)、4型コラーゲン7S(線維化マーカー)の有意な低下を認めることが多いが、インスリン抵抗性改善、肝発癌抑制に関する十分な成績はなく、今後の重要な課題である。NASH病態における酸化ストレスの分子機構の詳細を明らかにし、得られた分子を標的にし、なおかつ個別化された治療方針を樹立していくことが今求められている。

NAFLD/NASH 予防の科学的評価に向けて

NAFLDに対する運動療法の有効性が示唆されてはいるものの、その科学的、臨床的エビデンスは少ない。最近、NAFLD患者を対象にした身体活動度に関するより大規模な横断的研究が報告された⁸⁾。813名の組織学的に証明されたNAFLD患者を対象に、身体活動度をDHHS/USDAの基準(<http://www.health.gov/paguidelines/guidelines/default.aspx>)により、inactive, moderate, vigorousに分類し、NASHの頻度、進行した線維化との関連を示した。その結果、強度(vigorous)の運動群にNASHや強度の線維化症例が少なく、運動時間よりも運動強度がNASH予防に重要な要因である可能性を示した。しかし、依然として、NASH予防に向けた確実な運動療法の指針は臨床的には確立されていない。

われわれは、マウス運動モデルを用いて日常的な運動や機能性食品因子による肥満予防、脂肪肝予防に対するアプローチを実施している。その成果の一部を紹介したい。KK/Taマウスを高シュクロース食で飼育し、脂肪肝モデルを作製した。高シュクロース食は食後高血糖およびインスリン抵抗性を生じ、これらを基盤として脂質代謝を破綻させる⁹⁾。すなわち高シュクロース食摂取による急激な血糖上昇は糖から中性脂肪の合成を促進し、脂質代謝異常からトリグリセライドの沈着を伴い脂肪肝が発症すると考えられる。肝臓における脂肪酸合成系酵素と脂肪酸分解系酵素遺伝子mRNAの発現をreal-time

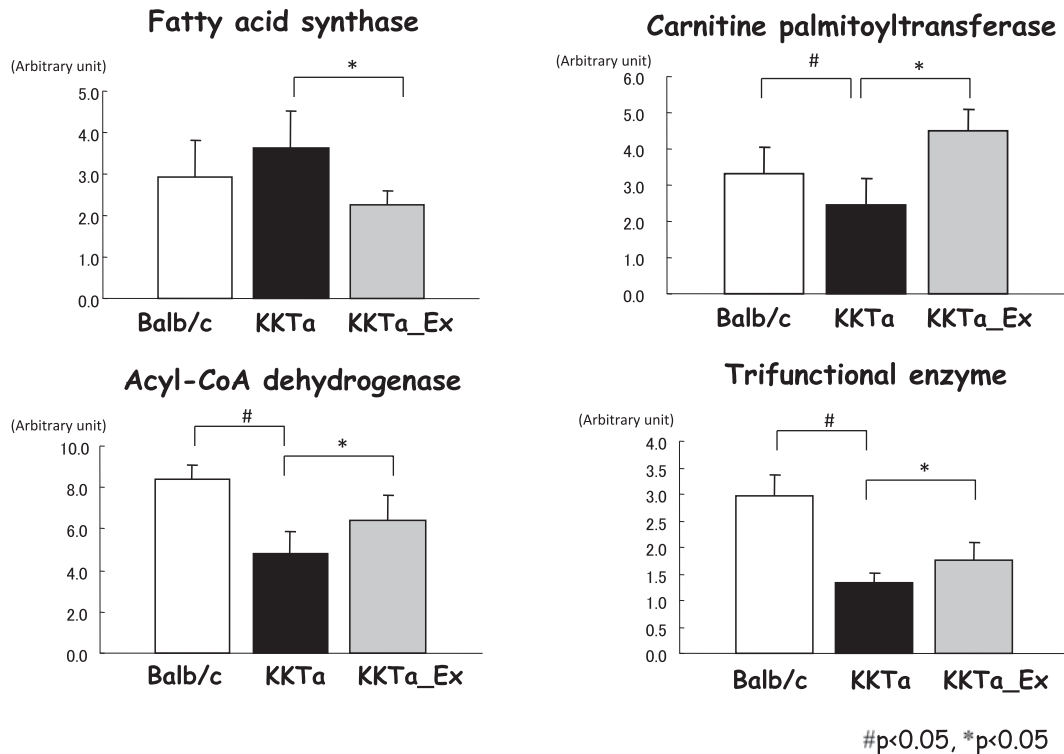


図2 マウス脂肪肝モデルの肝臓における脂肪酸合成酵素、分解酵素遺伝子発現の変化と運動 (KK/Ta_Ex) の効果 (文献⁹⁾ より改変引用)

PCR で評価したが、Balb/c マウスと比較して KK/Ta マウスでは、脂肪酸合成酵素 (Fatty acid synthase, Acetyl-CoA carboxylase) 遺伝子 mRNA 発現が亢進し、分解酵素群 (Carnitine palmitoyltransferase, Acyl-CoA dehydrogenase, Trifunctional enzyme) の発現が低下していた (図 2)。KK/Ta マウスに対して日常的な運動負荷 (20m/分の速度で 30 分間のトレッドミル走運動を週 3 回負荷) を 12 週間実施した結果、脂肪肝は組織学的にも生化学的にも明らかに改善しており、脂肪酸合成酵素、分解酵素の遺伝子発現異常も是正されていた。食事摂取量に変化はないため、運動負荷が全身 (主に骨格筋) の代謝を促進し、肝臓に流入する遊離脂肪酸が減少した結果と考えられる。ヒト NAFLD 患者の肝組織においても fatty acid synthase, acetyl-CoA carboxylase などの脂肪酸合成酵素遺伝子発現は亢進しており¹⁰⁾、今回用いた高シュクロース食負荷モデルは NAFLD のよい実験モデルかもしれない。

さらに、運動による血中の遊離脂肪酸減少に関するメカニズムを解析した。Peroxisome proliferator-activated receptor-g coactivator-1 α (PGC-1 α) は PPAR α , PPAR γ , および他の転写調節因子の活性化補助因子として知られているが、筋肉をはじめ肝臓や褐色脂肪組織で発現している。筋肉での PGC-1 α 発現量が糖尿病や老化によってミトコンドリア機能とともに低下することが報告されており、運動により発現が亢進するとされている。PGC-1 α はエネルギー消費量の低下によるメタボリックシンド

ロームの疾患治療標的の候補としても期待されている。われわれは、運動による PGC-1 α 発現亢進メカニズムを解析し、PGC-1 α 遺伝子の upstream に位置するマイクロ RNA (miR696) の発現低下が重要であることを見いだした¹¹⁾ (図 3)。運動はミトコンドリア機能を維持するうえで重要な PGC-1 α 遺伝子発現を亢進させるだけでなく、長鎖脂肪酸をミトコンドリアへ取り込む際に重要な受容体である carnitine parmitoyltransferase I (CPT I) 遺伝子発現を亢進させることも明らかになっている¹²⁾。CPT I はミトコンドリア外膜に局在し、長～中鎖脂肪酸をミトコンドリア内に取り込む役割を果たしているが、その機能が亢進することにより、エネルギー源として炭水化物より脂肪酸をより多く利用することになる。運動により内臓脂肪がより優先的に燃焼するメカニズムの一つかもしれないと考えている。さらに、運動時には、この CPT タンパク質に脂質過酸化反応の初期に生成する HEL により翻訳後修飾を受けそのタンパク質機能が低下することも明らかとなり、アスタキサンチン投与がこの修飾を抑制し、運動により増加した CPT タンパク質の機能がより亢進し、ミトコンドリアでの β 酸化が亢進し脂肪酸がより燃焼する結果となる。したがって、運動療法による内臓脂肪の減少効果はアスタキサンチン摂取を併用した方が高まり、より一層効果的に内臓脂肪が低下させることができるようになる。

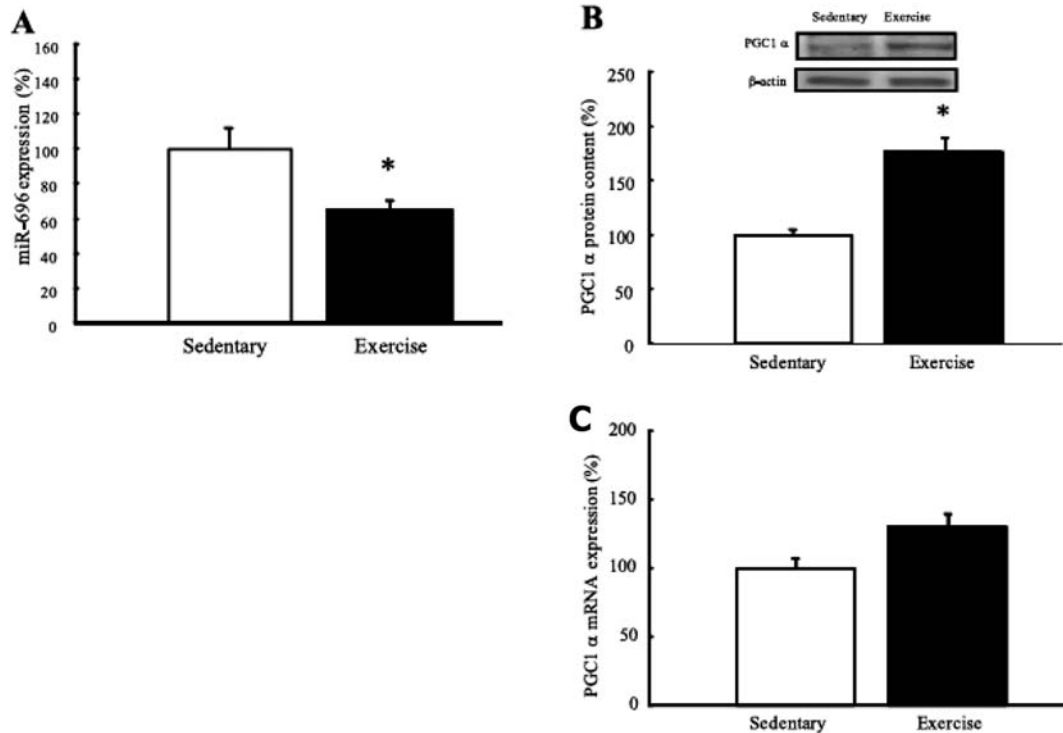


図3 運動負荷後には miR696 発現が低下し, peroxisome proliferator-activated receptor-g coactivator-1 α (PGC-1 α) 発現が亢進する
 A: miR-696 発現量, B: PGC-1 α タンパク質発現量 (β -actin タンパク質の発現量に対する比率で示した), C: PGC-1 α mRNA 発現量 (文献¹¹⁾より改変引用)

大腸癌予防

我が国の消化器領域の癌では, 長年胃癌による死因がトップであったが, 内視鏡スクリーニング検査の普及, 内視鏡治療や外科手術の進歩, ヘリコバクター・ピロリ感染率の低下などにより, 胃癌による年齢調整死亡率は年々低下傾向にある。しかし, 大腸癌については対策が遅れている。大腸癌による死亡率は若年層で増加し, 高齢者では著増している。内視鏡検査・治療も積極的に実施されているが全く死亡率には影響を与えていないのが現状である。大腸癌対策は国家的重要課題でもある。

大腸癌の予防において身体活動の重要性が指摘されている。いくつかの疫学研究では, 規則的な運動習慣が大腸癌の頻度を低下させることが示されている^{13)~15)}。最近の欧米の成績でも, 大腸癌予防のためには, 男性では適切な BMI を維持すること, 女性では身体活動を増加させることが重要であることが報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。WHO のレポート (<http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/download/en/index.html>) でも, 大腸癌の確実なリスク要因は「過体重・肥満」と「身体活動度」である (表 1)。従来指摘されてきた高脂肪食や緑黄色野菜, 食物繊維などについては十分なエビデンスがないと位置づけられている。運動の強度と期間についての明確な基準はないものの, 最近のガイドラインでは

30~60 分間の moderate~vigorous 強度の運動を週 5 日以上とされている¹⁸⁾。

動物実験モデルを用いた検討でも運動が実験大腸発癌を抑制することは以前より報告されている^{19)~21)}。われわれも同様に, マウスアゾキシメタン誘発大腸腫瘍モデルを用いて, トレッドミルによる自発的運動が大腸腫瘍の発生を抑制することを見出し, その腫瘍抑制効果に炎症性サイトカインである tumor necrosis factor- α や誘導型一酸化窒素合成酵素が関与することを報告した²²⁾ (図 4)。最近, このような運動による代謝変動に negative な作用を示す抗酸化剤なども報告されており, がん予防においても機能性食品因子, サプリメントなどと運動との併用研究はますます重要である。

カロリー制限とメタボリックシンドローム

メタボリックシンドローム予防には運動に加え, カロリー制限の有用性が報告されている。カロリー制限の有効性については, 長寿メカニズム研究の中からいくつかの標的分子が発見されている。長寿遺伝子 Sir2 (Silent information regulator 2) の発見が大きな話題を呼んでいる。この Sir2 タンパク質はカロリー制限により増加し, Sir2 が増えた状況になるとカロリー制限がなくても酵母の寿命は延長する。ヒトなどの哺乳類にも同様のタンパク質があることが分かり, Sir2 関連タンパク質 (SIRT

表1 食物・栄養要因とがん発生の関連についてのエビデンス

関連の強さ	リスクを下げるもの	リスクを上げるもの
確実 (Convincing)	身体活動 (結腸癌)	過体重と肥満 (食道腺癌, 結腸・直腸癌, 乳癌, 腎癌) 飲酒 (口腔・咽頭癌, 食道癌, 肝細胞癌, 乳癌) アフラトキシン (肝臓) 中国式塩蔵魚 (鼻咽頭癌)
可能性大 (Probable)	野菜・果物 (口腔癌, 食道癌, 胃癌, 大腸癌) 身体活動 (乳癌)	貯蔵肉 (大腸癌) 塩蔵品および食塩 (胃癌) 熱い飲食物 (口腔咽頭癌, 食道癌)
可能性あり/データ不十分 (Possible/Insufficient)	食物繊維, 大豆, 魚, N-3系脂肪酸, カロテノイド, ビタミンB群, 葉酸, ビタミンC, D, E, カルシウム, 亜鉛, セレン, 機能性食品 (アリウム化合物, フラボノイド, イソフラボン, リグナン)	動物性脂肪, ヘテロサイクリックアミン, 多環芳香族炭化水素, ニトロソ化合物

WHO technical report series 916, 2003

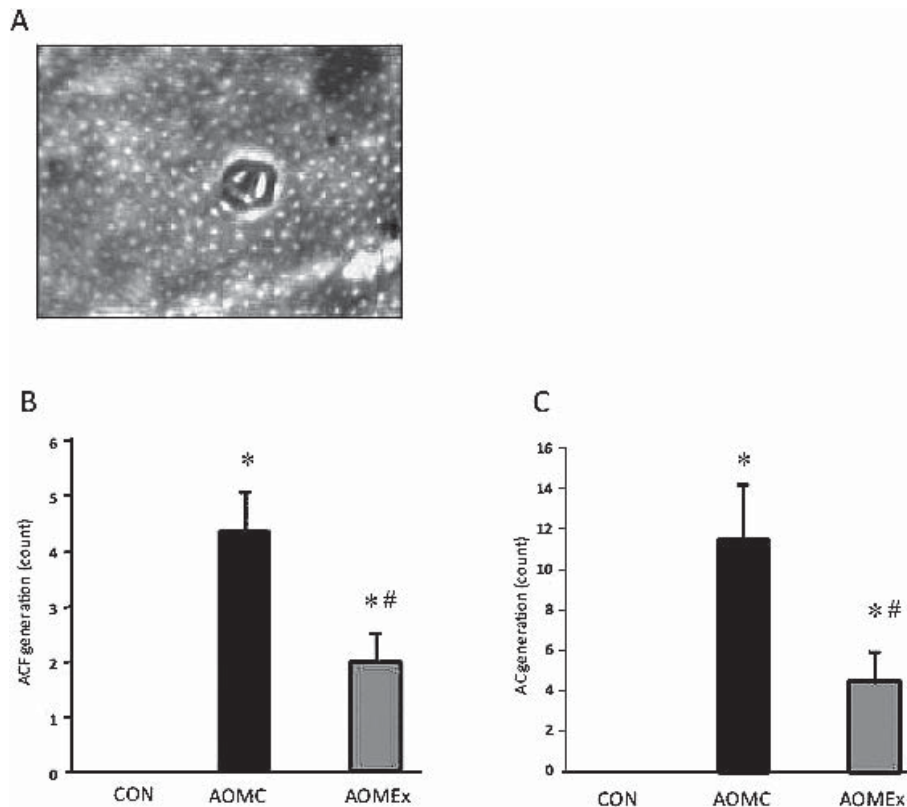


図4 定期的運動はアゾキシメタン誘発大腸 aberrant crypt foci (ACF) の発生を有意に抑制する
A: ACFの実態顕微鏡像, B: ACFのマウスあたりの数, C: aberrant cryptのマウスあたりの数.
CON: アゾキシメタン非投与対象群, AOMC: アゾキシメタン投与後非運動群, AOMEx: アゾキシメタン投与後運動群.
(文献²²⁾より改変引用)

1-7)と名づけられている。カロリー制限に関してはサルを用いた実験を継続しており、最近になりいくつかの科学的証拠も得られつつある。その観察結果では、低体温、低レプチン血症、低インスリン血症、高 dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)血症、骨格筋の酸化傷害の減少など、いずれも長寿マーカーとして知られるものが変動している。植物で生成される分子であるポリフェノールの一つであるレスベラトロールは、長寿遺伝子を活性化させ、酵母、ショウジョウバエの寿命延長作用が

見いだされていたが、マウスにおいても、高カロリー食により誘導される脂肪肝、メタボリックシンドローム、加齢に伴う疾患を劇的に遅らせ、寿命を延長させることが見いだされている(図5)。さらに、レスベラトロールの作用機序として、酸化反応とミトコンドリアの発生に関連する遺伝子を誘導することによって、マウスの有酸素運動能を大幅に増大させることが関与するとされており、機能性食品研究はますます重要になってきている。

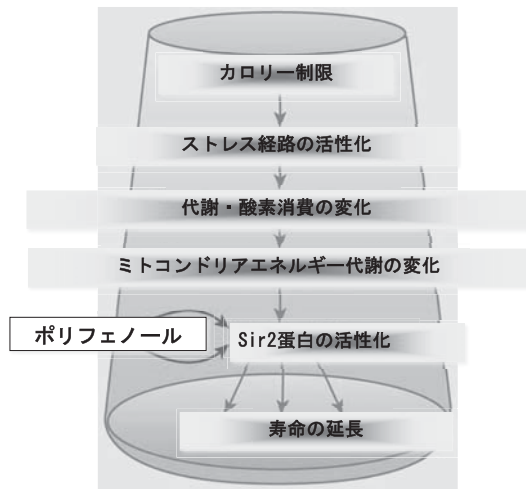


図5 カロリー制限による長寿遺伝子活性化とポリフェノールの有効性

おわりに

日常的な運動、機能性食品成分、サプリメント、カロリー制限のメタボリックシンドローム予防有効性についての現状を述べた。NAFLD・NASHと大腸癌を例に解説したが、NASH患者の死因として肝不全、肝癌以外に、多臓器悪性腫瘍や心血管合併症が多いことが明らかとなっており、運動の介入による肥満やメタボリックシンドロームの予防が、最終的には悪性腫瘍、動脈硬化性疾患の予防につながる可能性が高いことを理解していただきたい。そのために必要なことは、それぞれの予防療法の有効性を予測できるようなバイオマーカーの同定であり、バイオマーカーを用いたオーダーメイドな予防対策の確立ではないかと考えられる。

文 献

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55: 434—438, 1980.
- 2) Day CP, James OF: Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 114: 842—845, 1998.
- 3) Minamiyama Y, Takemura S, Kodai S, et al: Iron restriction improves type 2 diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298: E1140—E1149, 2010.
- 4) Sumida Y, Yoshikawa T, Okanoue T: Role of hepatic iron in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepato Res* 39: 213—222, 2009.
- 5) Gabele E, Dostert K, Hofmann C, et al: DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH. *Journal of hepatology* 2011.
- 6) Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, et al: Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepato Res* 38: 32—38, 2003.
- 7) Sumida Y, Naito Y, Sakai K, et al: Long term (≥ 2 yr) effi-

- cacy of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis. *Hapato-Gastroenterol* 2011; in press.
- 8) Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, et al: Physical Activity Recommendations, Exercise Intensity, and Histological Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2011.
 - 9) Aoi W, Naito Y, Hung LP, et al: Regular exercise prevents high-sucrose diet-induced fatty liver via improvement of hepatic lipid metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; in press.
 - 10) Mitsuyoshi H, Yasui K, Harano Y, et al: Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepato Res* 39: 366—373, 2009.
 - 11) Aoi W, Naito Y, Mizushima K, et al: The microRNA miR-696 regulates PGC-1 [alpha] in mouse skeletal muscle in response to physical activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298: E799—806, 2010.
 - 12) Aoi W, Naito Y, Takanami Y, et al: Astaxanthin improves muscle lipid metabolism in exercise via inhibitory effect of oxidative CPT I modification. *Biochem Biophys Res Commun* 366: 892—897, 2008.
 - 13) Lee KJ, Inoue M, Otani T, et al: Physical activity and risk of colorectal cancer in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Causes Control* 18: 199—209, 2007.
 - 14) Friedenreich C, Norat T, Steindorf K, et al: Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 2398—2407, 2006.
 - 15) Mai PL, Sullivan-Halley J, Ursin G, et al: Physical activity and colon cancer risk among women in the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16: 517—525, 2007.
 - 16) de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens VE, et al: Lifestyle changes and reduction of colon cancer incidence in Europe: A scenario study of physical activity promotion and weight reduction. *Eur J Cancer* 46: 2605—2616, 2010.
 - 17) Wolin KY, Patel AV, Campbell PT, et al: Change in physical activity and colon cancer incidence and mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19: 3000—3004, 2010.
 - 18) Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM: State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer* 46: 2593—2604, 2010.
 - 19) Reddy BS, Sugie S, Lowenfels A: Effect of voluntary exercise on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Res* 48: 7079—7081, 1988.
 - 20) Thorling EB, Jacobsen NO, Overvad K: The effect of treadmill exercise on azoxymethane-induced intestinal neoplasia in the male Fischer rat on two different high-fat diets. *Nutr Cancer* 22: 31—41, 1994.
 - 21) Fuku N, Ochiai M, Terada S, et al: Effect of running training on DMH-induced aberrant crypt foci in rat colon. *Med Sci Sports Exerc* 39: 70—74, 2007.
 - 22) Aoi W, Naito Y, Takagi T, et al: Regular exercise reduces colon tumorigenesis associated with suppression of iNOS. *Biochem Biophys Res Commun* 399: 14—19, 2010.

別刷請求先 〒602-8566 京都市上京区梶井町 465
京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科
学
内藤 裕二

Reprint request:
Yuji Naito
Molecular Gastroenterology and Hepatology, Kyoto Prefec-
tural University of Medicine, 465, Kajiicho, Kamigyo-ku,
Kyoto, 602-8566, Japan

Recent Advances of Preventive Medicine Including Functional Foods and Supplements for Metabolic Syndrome

Yuji Naito

Molecular Gastroenterology and Hepatology, Kyoto Prefectural University of Medicine

In developed countries, overeating and lack of exercise are steadily increasing the obese population, and this development has made nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) the most frequently occurring liver disease. In addition, the population with obesity and metabolic syndrome may be a high risk group for malignancies. In the present study, we introduced recent advances in the field of preventive medicine including exercise, functional food, and supplements, for metabolic syndrome and carcinogenesis.

(JJOMT, 60: 245—251, 2012)

©Japanese society of occupational medicine and traumatology <http://www.jsomt.jp>