

2010/10/2

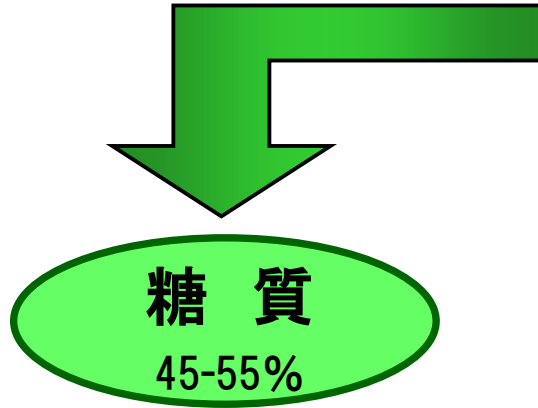
第1回 機能性油脂懇話会

**褐藻由来フコキサンチンの抗肥満・
抗糖尿病効果とその分子機構**

細川 雅史

(北海道大学大学院・水産科学研究院)

褐藻類(ワカメなど)



糖質

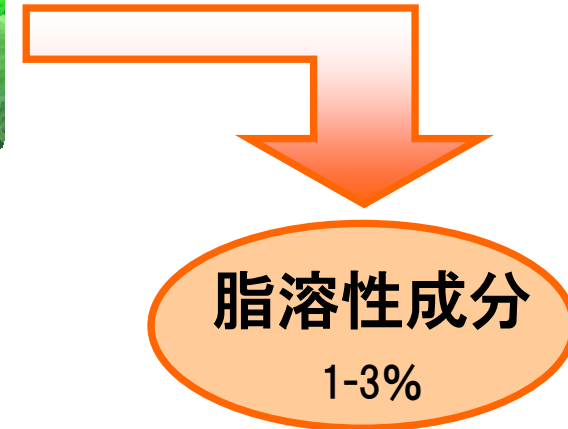
45-55%

・フコイダン ・アルギン酸



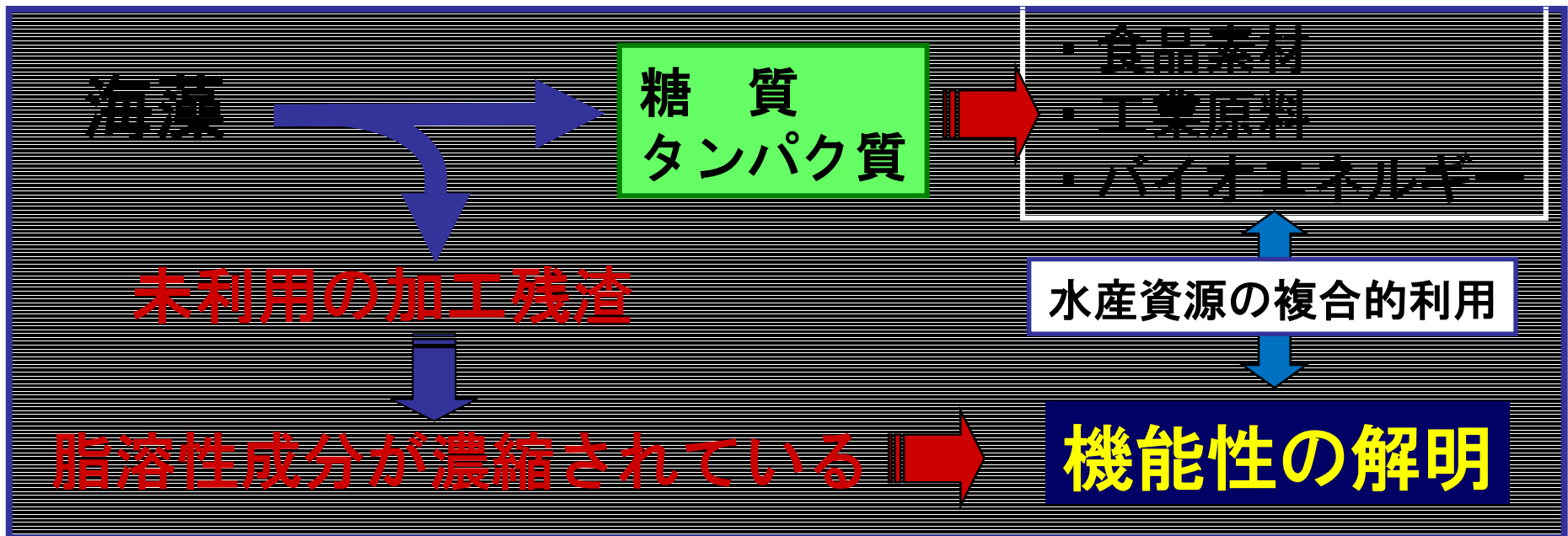
タンパク質

10-20%



脂溶性成分

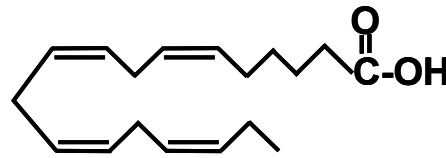
1-3%



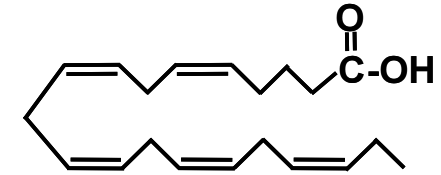
ワカメの脂質成分

ワカメ脂質の脂肪酸組成

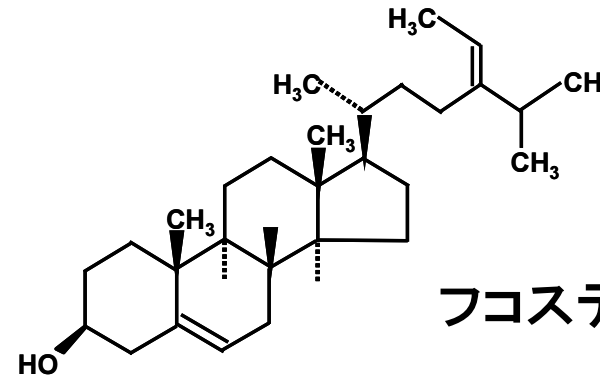
脂肪酸	(Wt%)
16:0	3.9
18:1n-9	1.6
18:2 n-6	3.5
18:3 n-3	5.5
18:4 n-3	44.0
20:4 n-6	5.8
20:5 n-3 (EPA)	15.6



18:4n-3



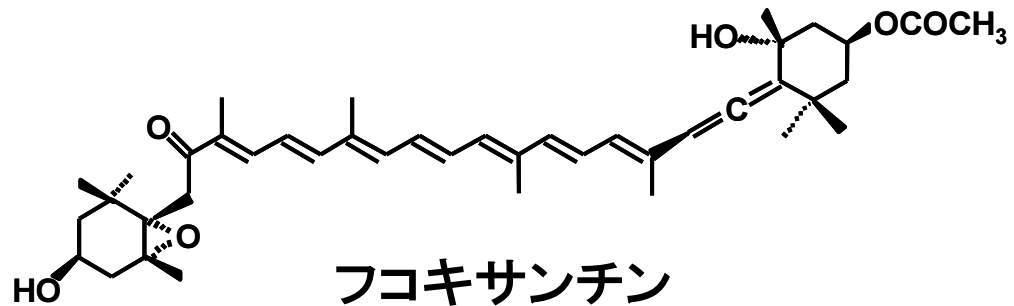
20:5n-3



フコステロール

ワカメ脂質の組成

糖脂質* (+リン脂質)	67.6%
フコキサンチン	4.9%
フコステロール	1.8%
その他	25.7%



フコキサンチン

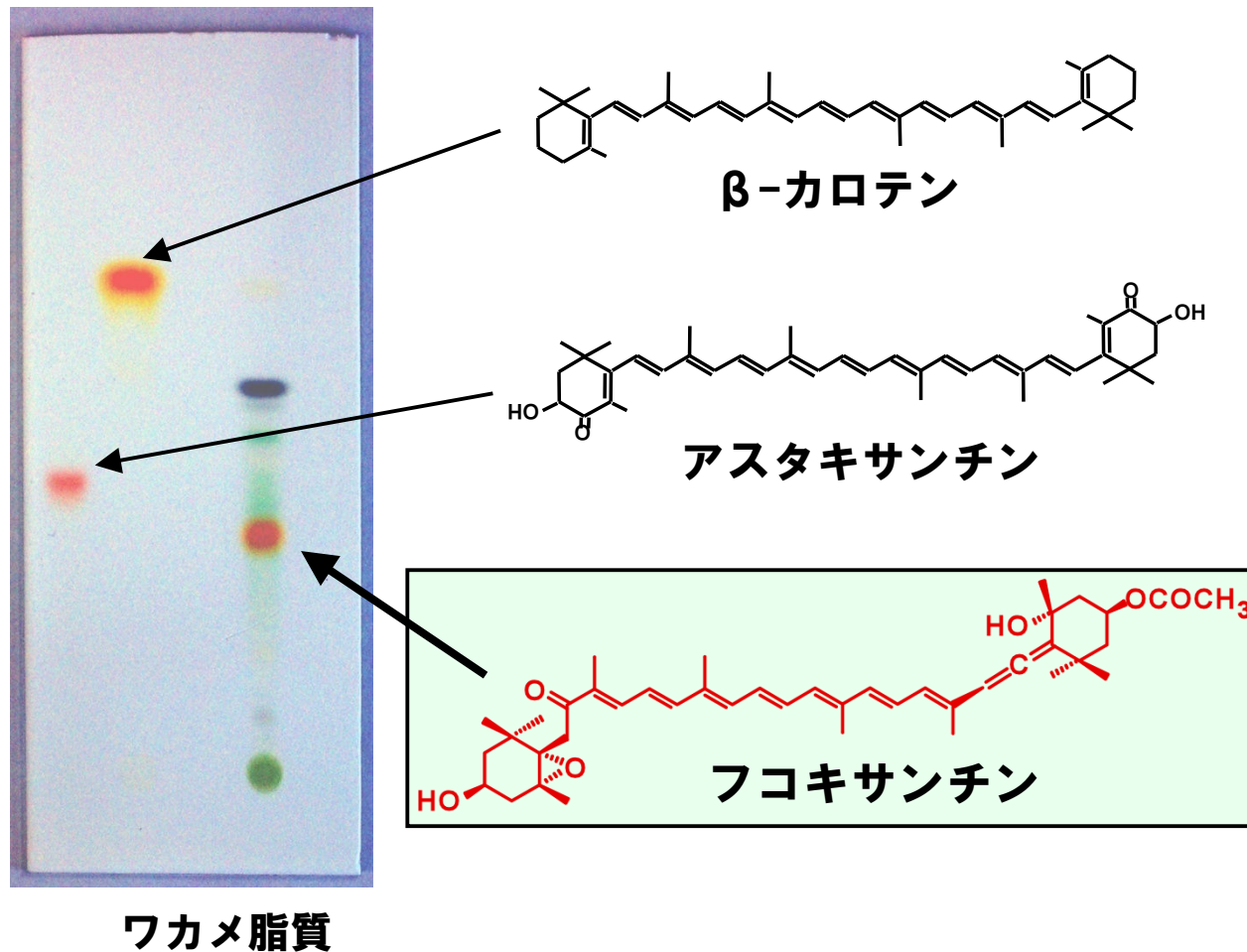
*MGDG:DGDG:SQDG = 59:23:18 (w/w)

褐藻脂質中に含まれるフコキサンチンの機能性

Food Sci. Technol. Res., 5(3), 243-246, 1999

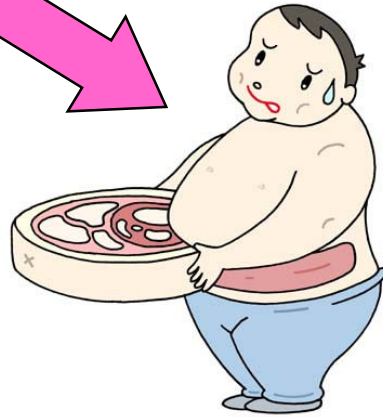
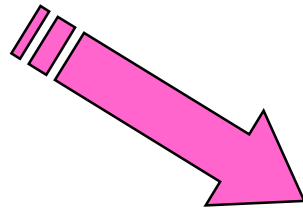
Apoptosis-Inducing Effect of Fucoxanthin on Human Leukemia Cell Line HL-60

Masashi HOSOKAWA,¹ Satoshi WANEZAKI,¹ Kozue MIYAUCHI,¹ Hideyuki KURIHARA,¹ Hiroyuki KOHNO,²
Jun KAWABATA,³ Shizuo ODASHIMA² and Koretaro TAKAHASHI^{1*}

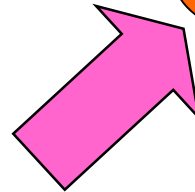




生活習慣の変化、食事
運動不足、ストレス

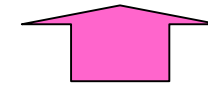


肥満

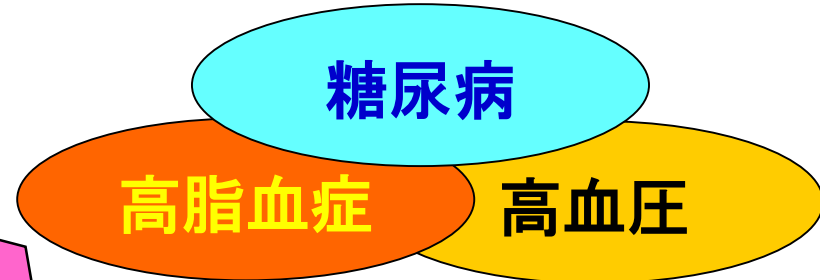


動脈硬化症

重篤な循環器系疾患の誘発



メタボリックシンドローム

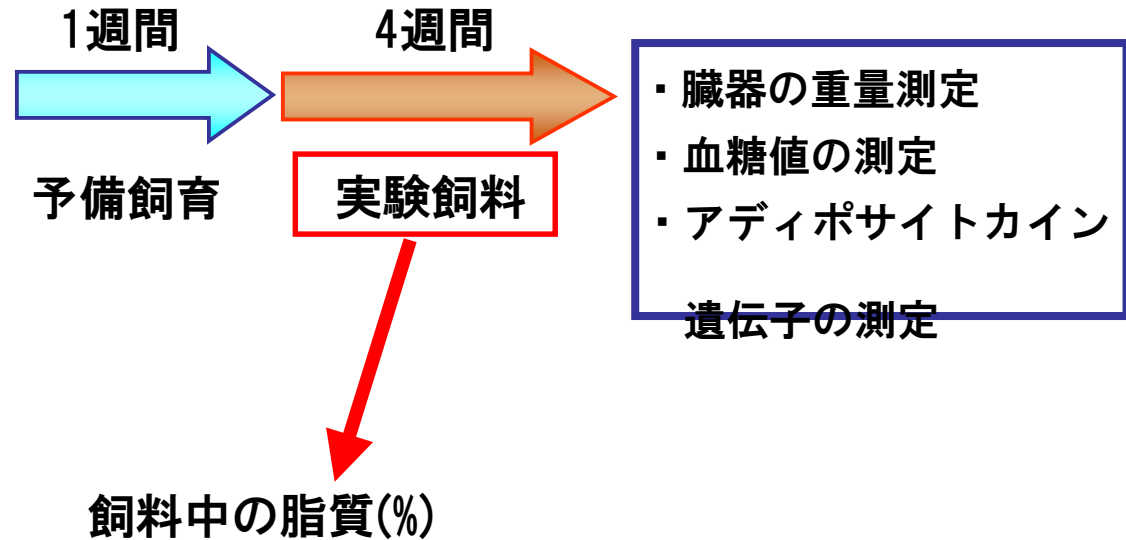


肥満により、**糖尿病**や**心疾患**などの生活習慣病の発症リスクが高まる。複数の疾患を併発することから**メタボリックシンドローム**と呼ばれ、社会的に大きな問題になっている。

動物実験

●飼育条件

- ・ KK-*A^y*マウス (4週齢, 雌)
(糖尿病/肥満マウス)
- ・ C57BL/6Jマウス (4週齢, 雌)
(健常マウス)
- ・ 餌、水 自由摂取
- ・ 室温23°C



・ 基本組成：AIN-93G

大豆油

フコキサンチン

KK-*A^y*マウス

(糖尿病/肥満マウス)

コントロール群

7 %

—

フコキサンチン群

7 %

+

0.2 %

C57BL/6Jマウス

(健常マウス)

コントロール群

7 %

—

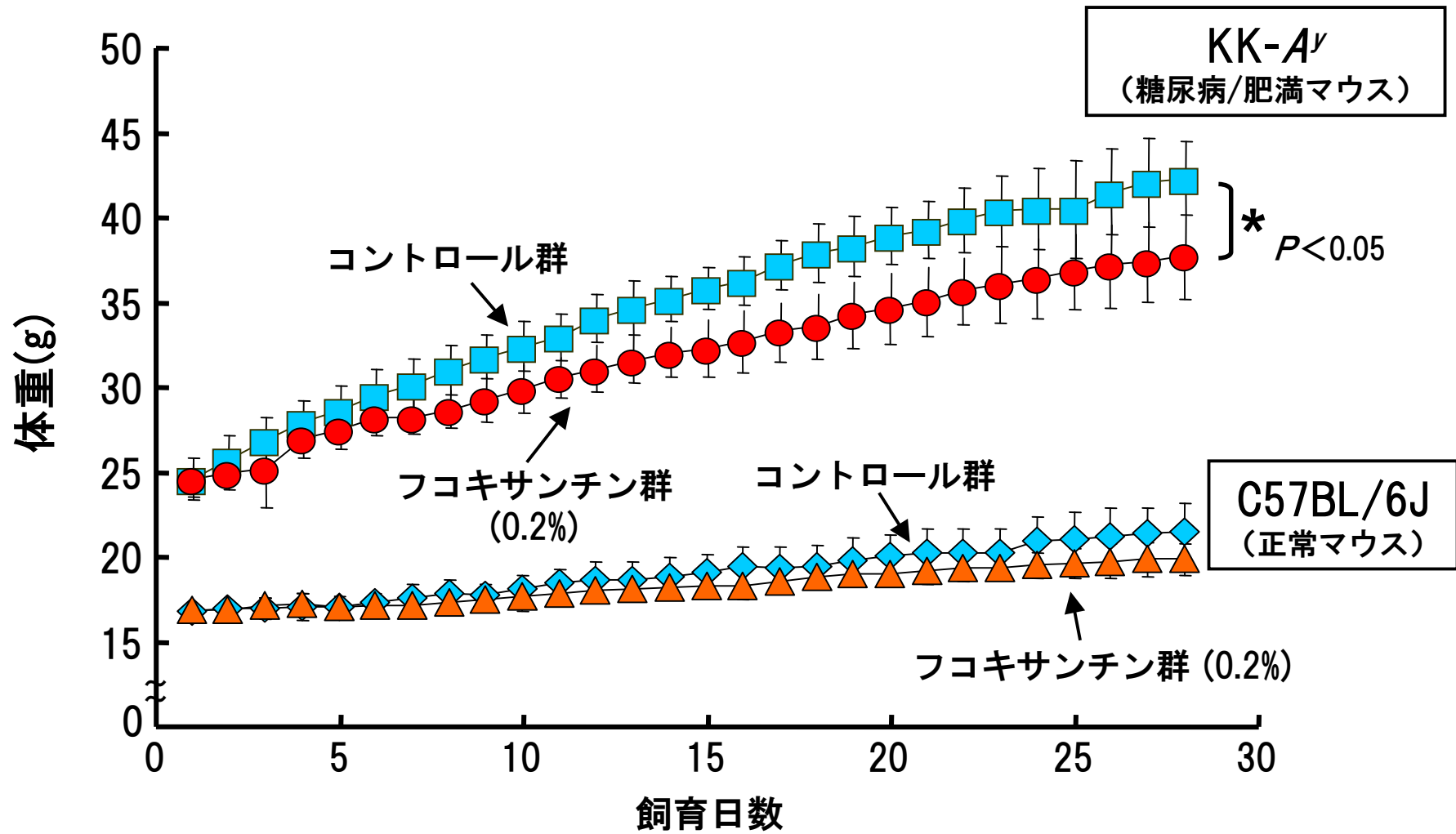
フコキサンチン群

7 %

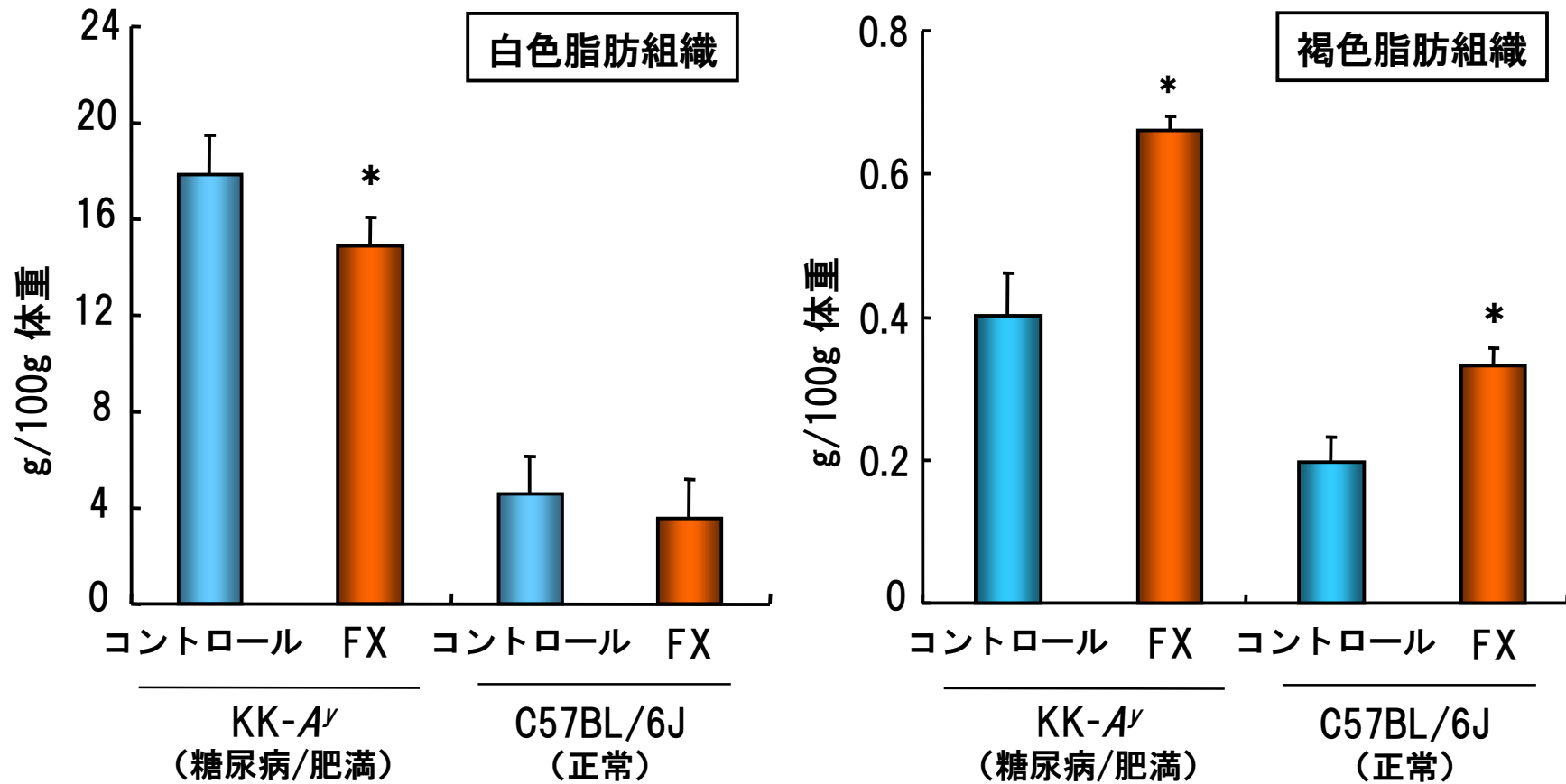
+

0.2 %

フコキサンチンを投与したマウスの体重推移



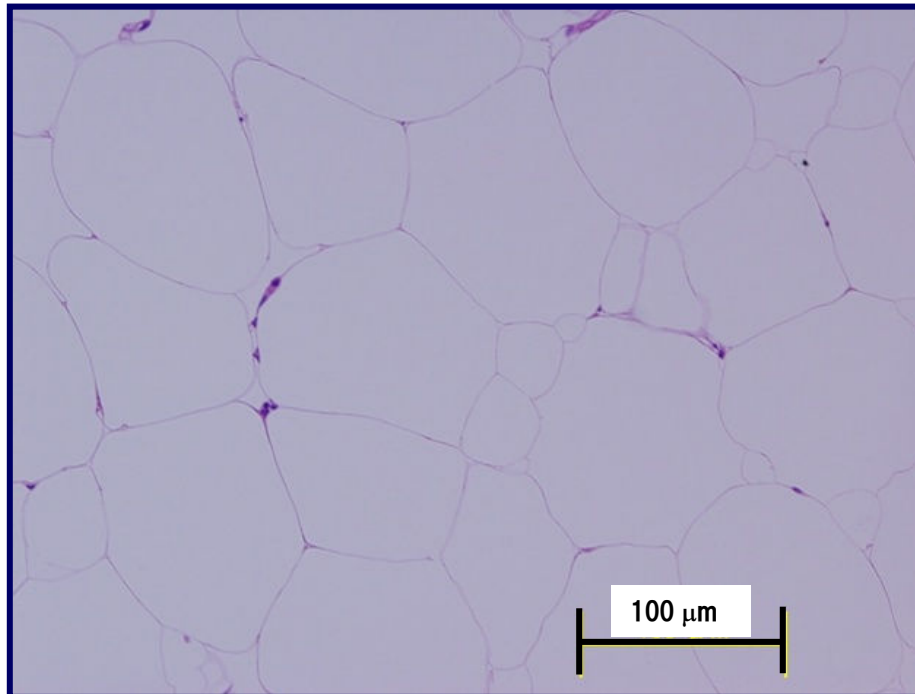
フコキサンチンを投与したマウスの脂肪組織重量



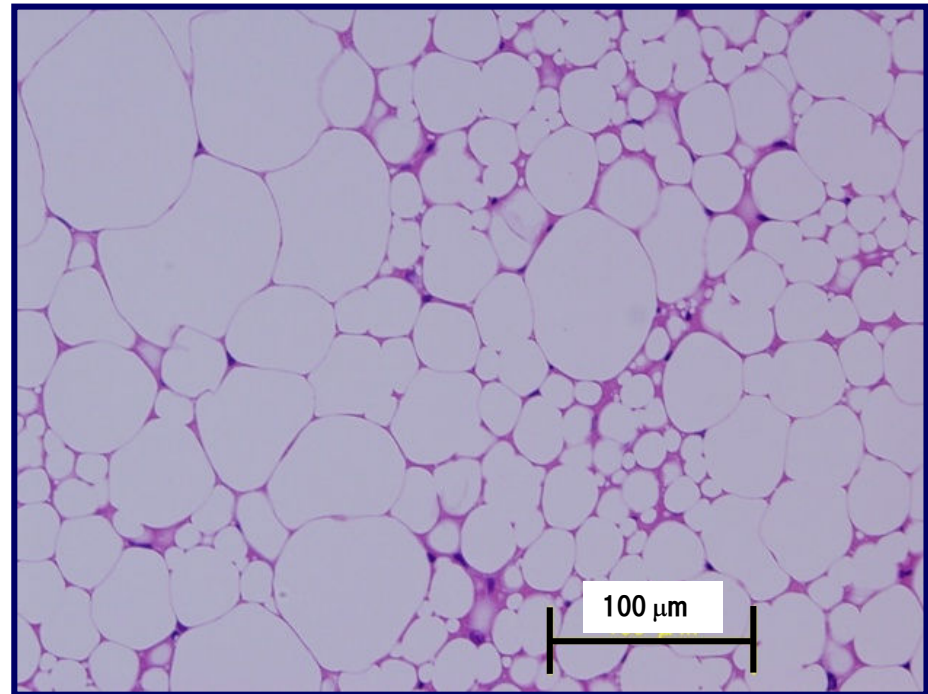
FX：フコキサンチン0.2%

フコキサンチンを投与した糖尿/病肥満マウスの白色脂肪組織

糖尿病/肥満 KK-*A^y* マウス



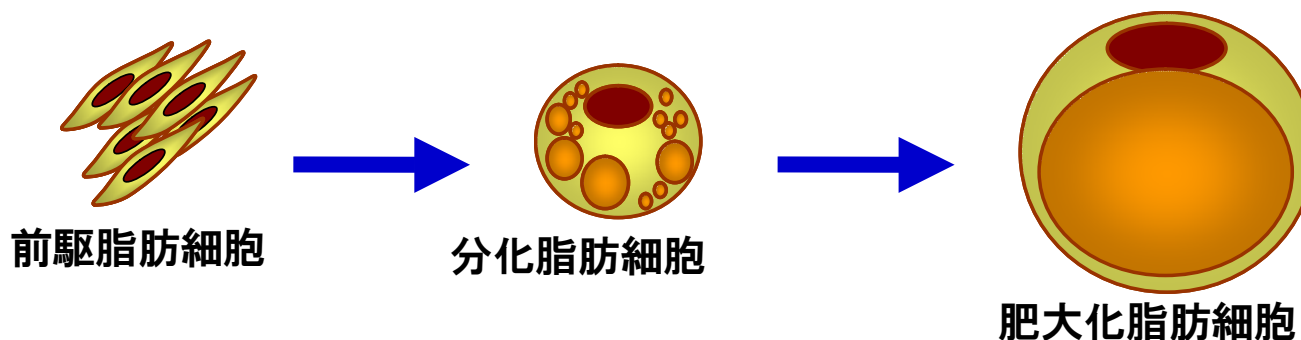
コントロール



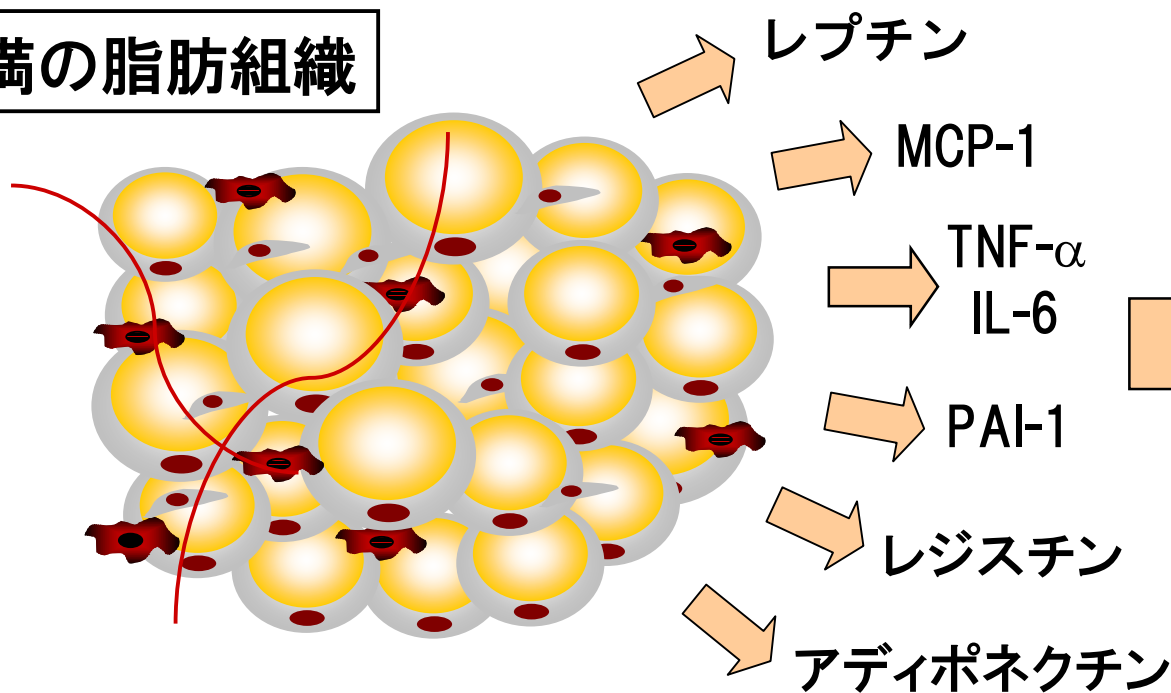
フコキサンチン投与

フコキサンチンは、白色脂肪組織の増大を抑制するばかりでなく**脂肪細胞の性状**にも影響を及ぼす。

脂肪細胞の分化とアディポサイトカイン



肥満の脂肪組織



摂食制御

マクロファージの活性化

インスリン抵抗性・炎症

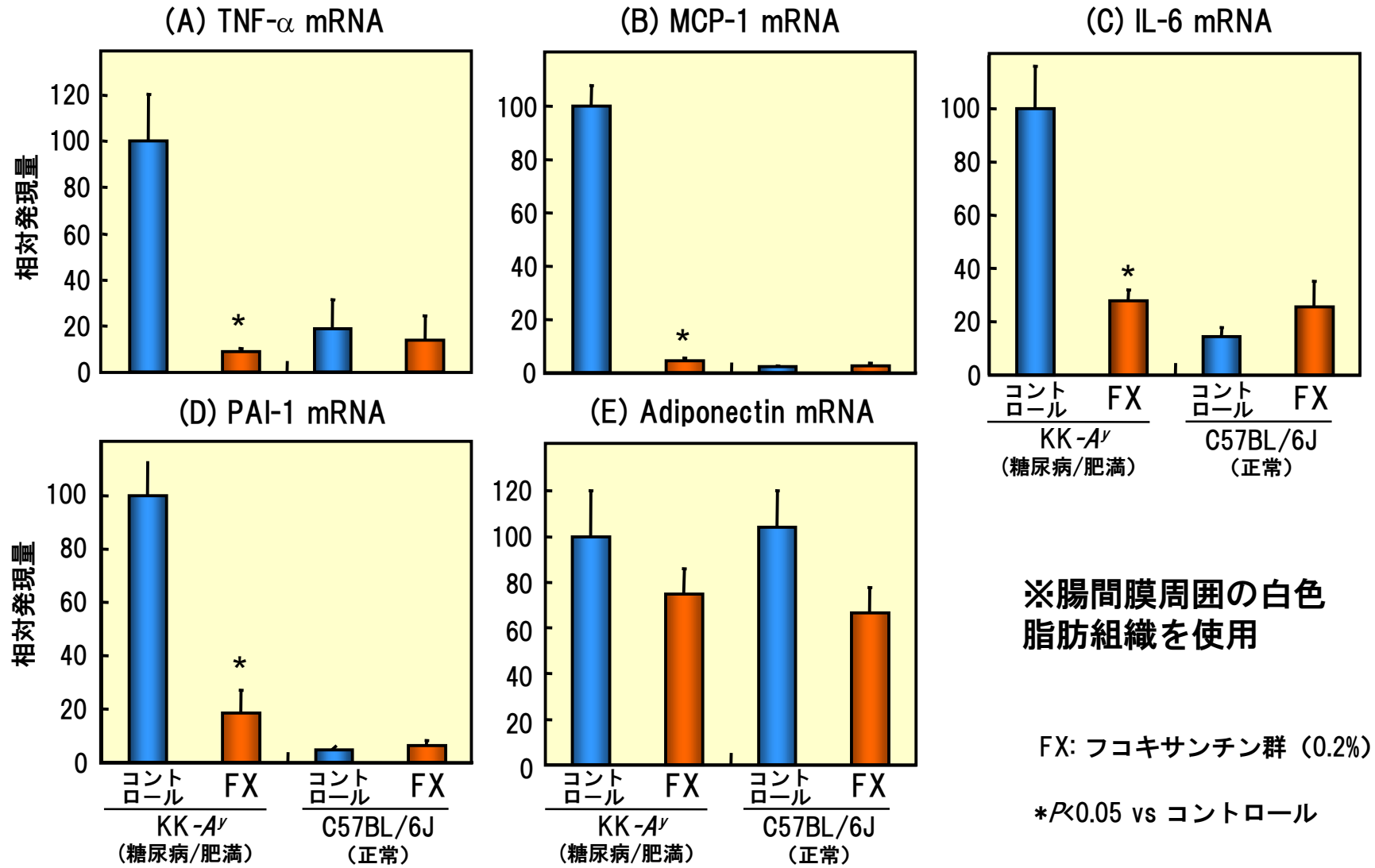
血栓形成

糖の取り込み阻害

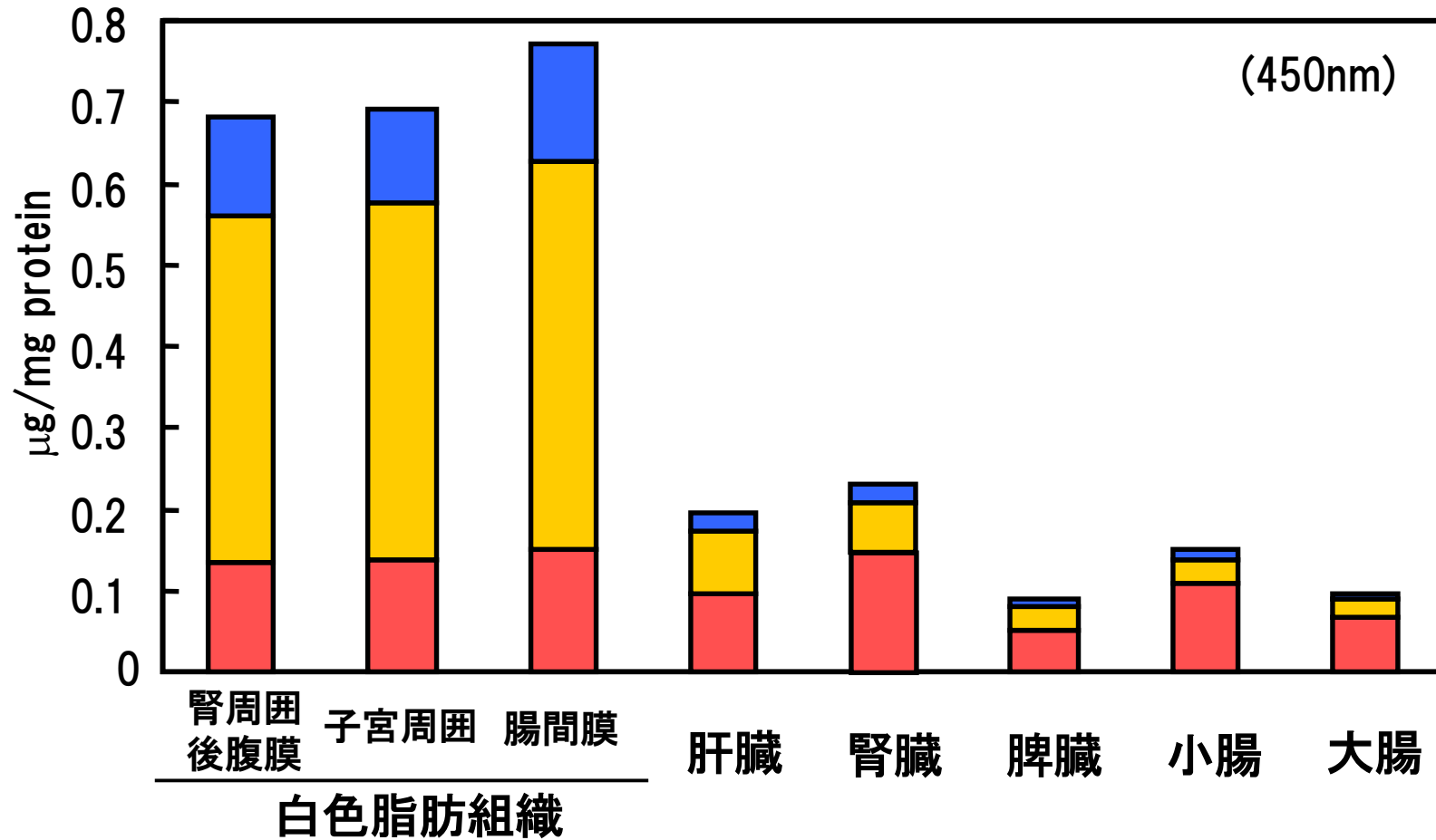
アディポサイトカインの産生
制御機構の破綻

メタボリックシンドローム

白色脂肪組織中のアディポサイトカイン遺伝子の発現量



組織中のフコキサンチン代謝物含量

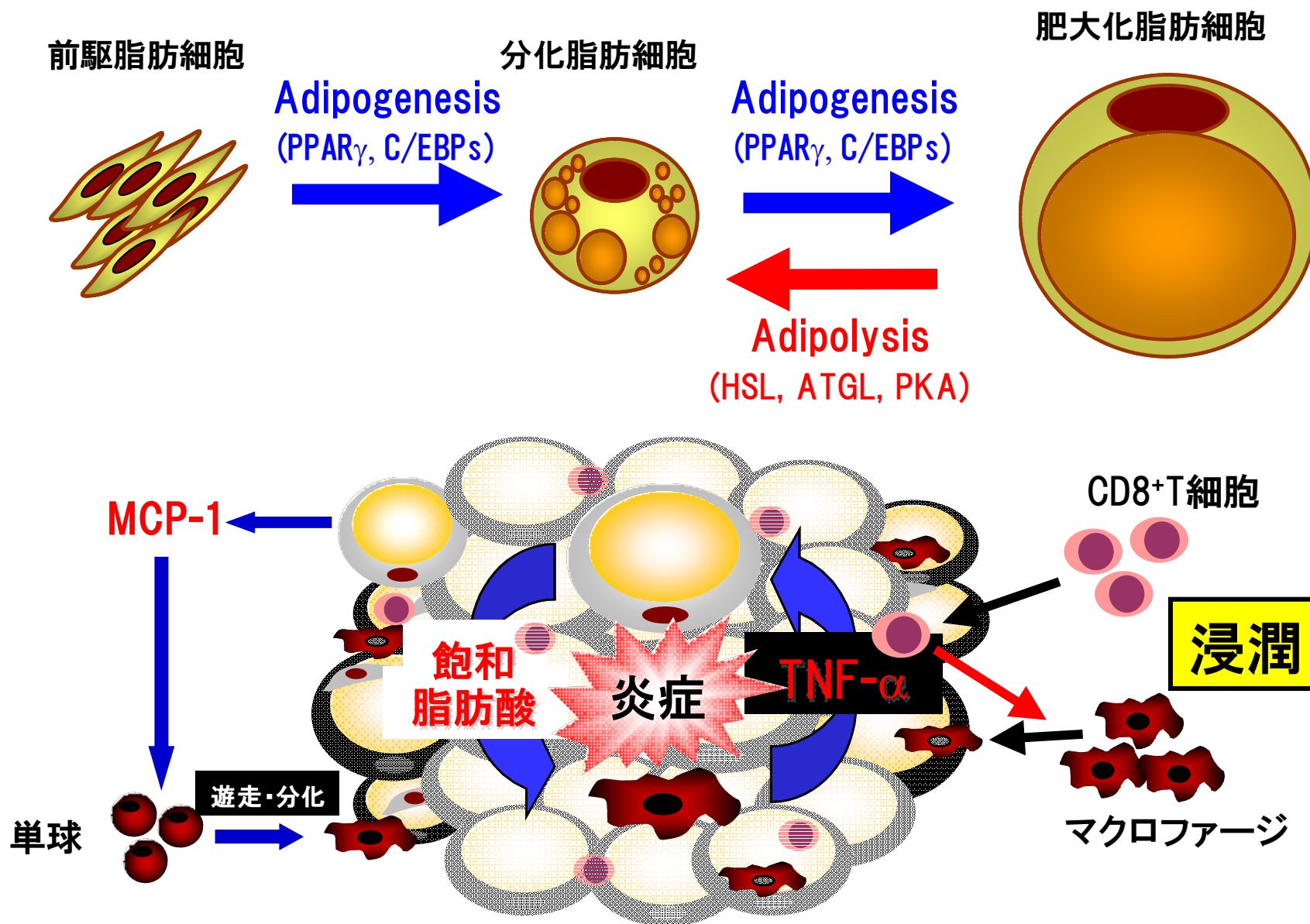


フコキサンチノール

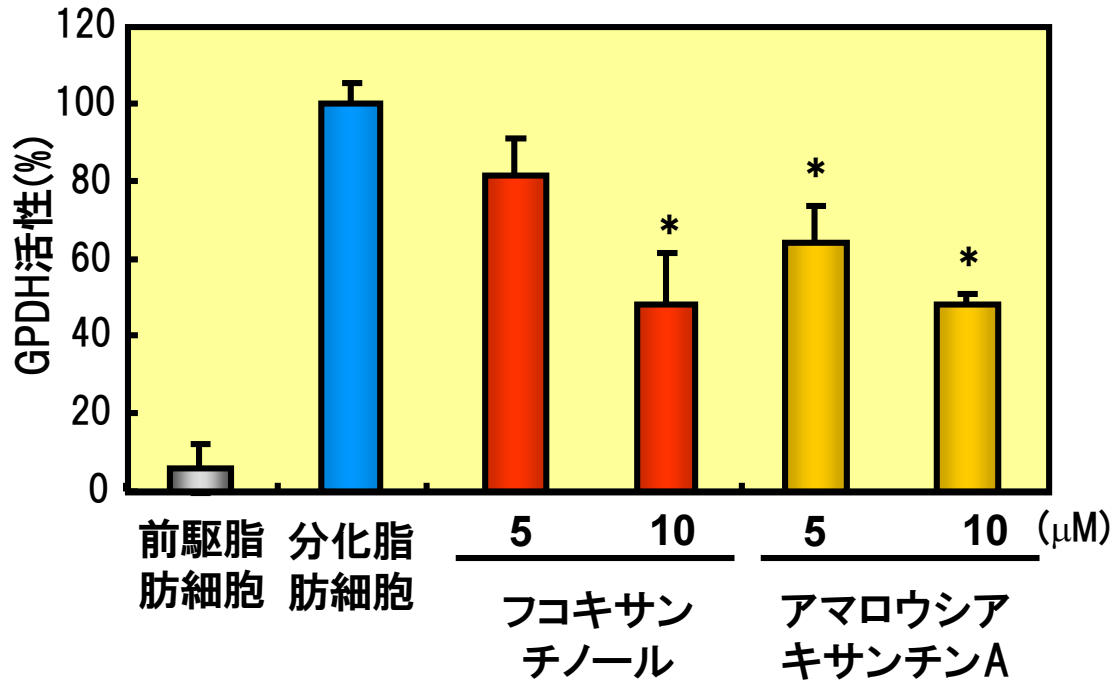
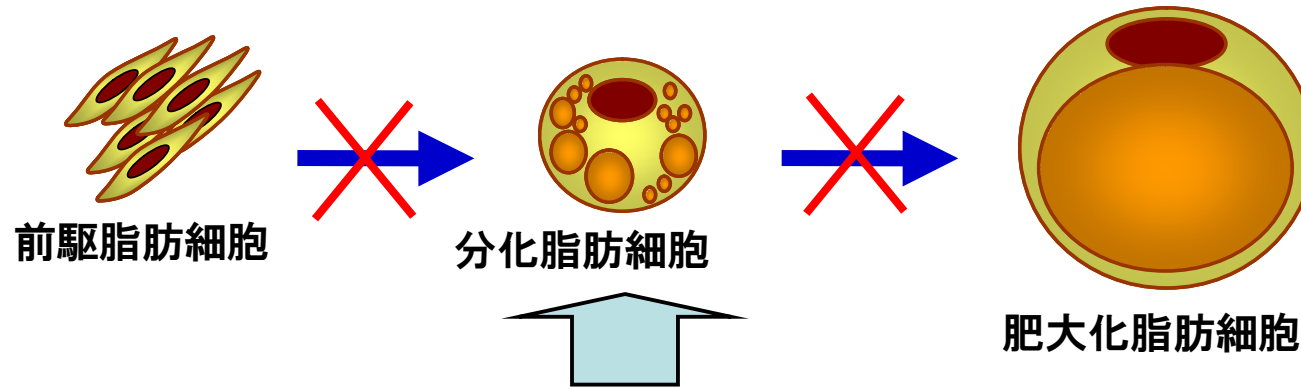
アマロウシアキサンチンA

未同定

脂肪細胞のライフサイクルと肥満脂肪組織の形成

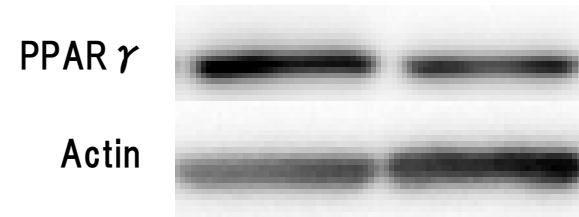
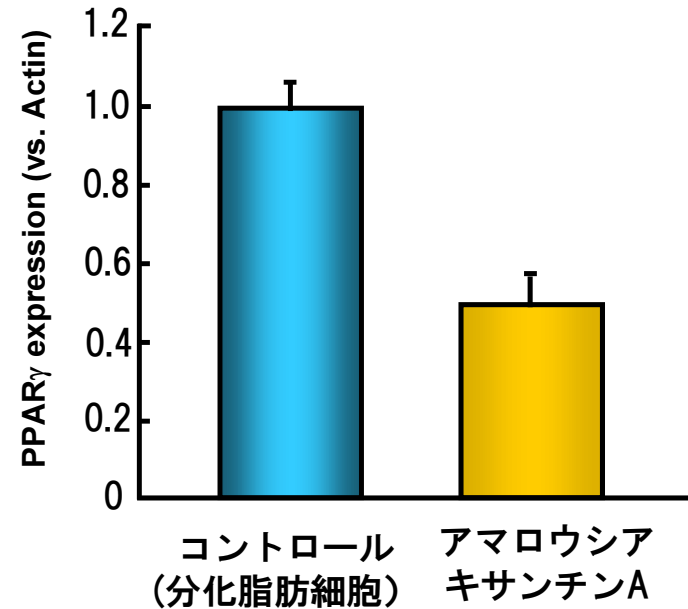


フコキサンチン代謝物による脂肪細胞の分化抑制効果



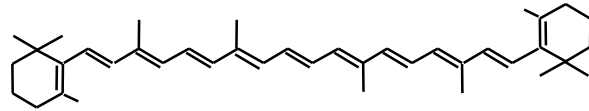
* $P < 0.05$ vs コントロール

※3T3-L1細胞をカロテノイドとともに120時間培養した。

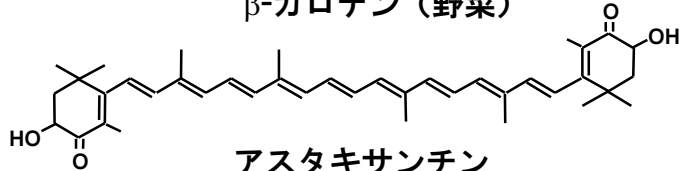


各種カロテノイドの分化抑制能

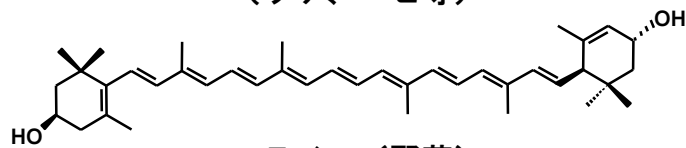
活性が無い・弱い



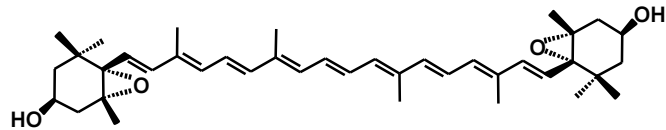
β-カロテン (野菜)



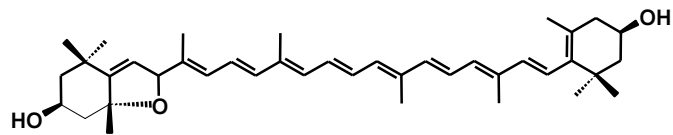
アスタキサンチン
(サケ、エビ等)



ルテイン (野菜)



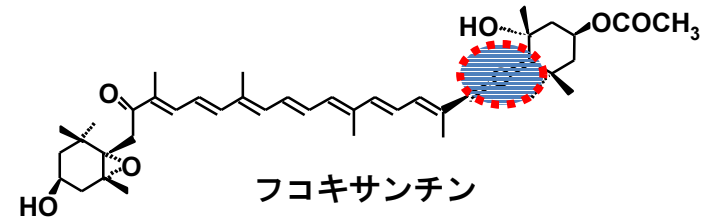
ビオラキサンチン (野菜)



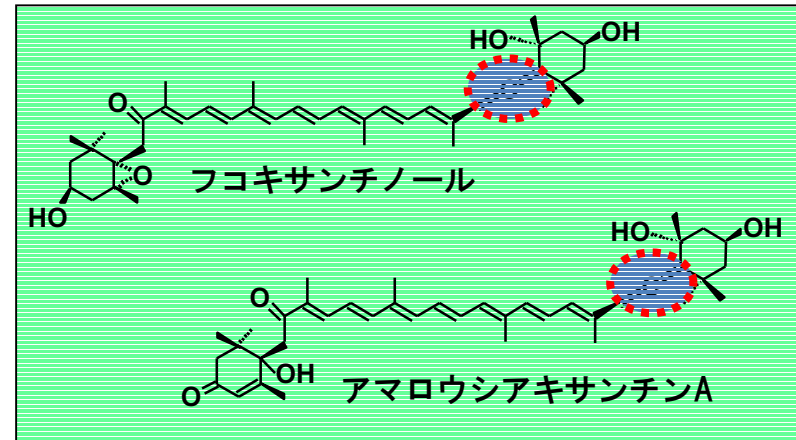
ムタトキサンチン (野菜)

その他

活性が強い



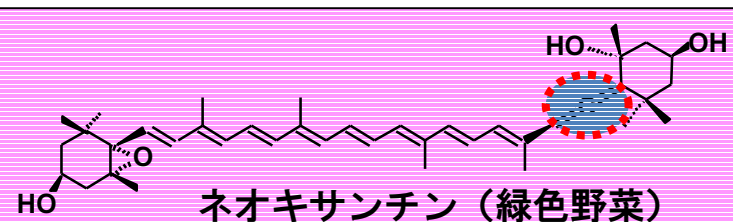
フコキサンチン



フコキサンチノール



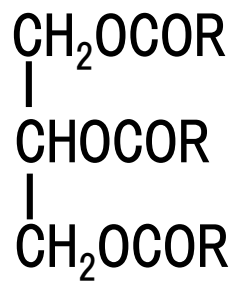
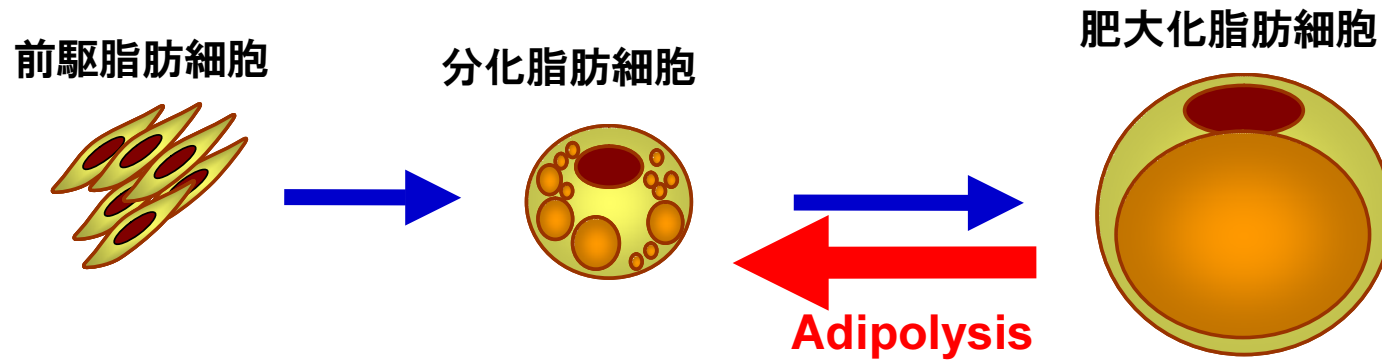
アマロウシアキサンチンA



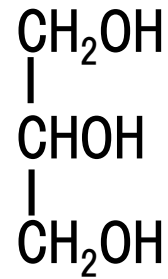
ネオキサンチン (緑色野菜)

3T3-L1細胞の分化誘導培地にカロテノイド10 μ Mを添加し、96時間培養後のGPDHを測定した。

脂肪細胞におけるadipolysis（脂肪分解）



T G

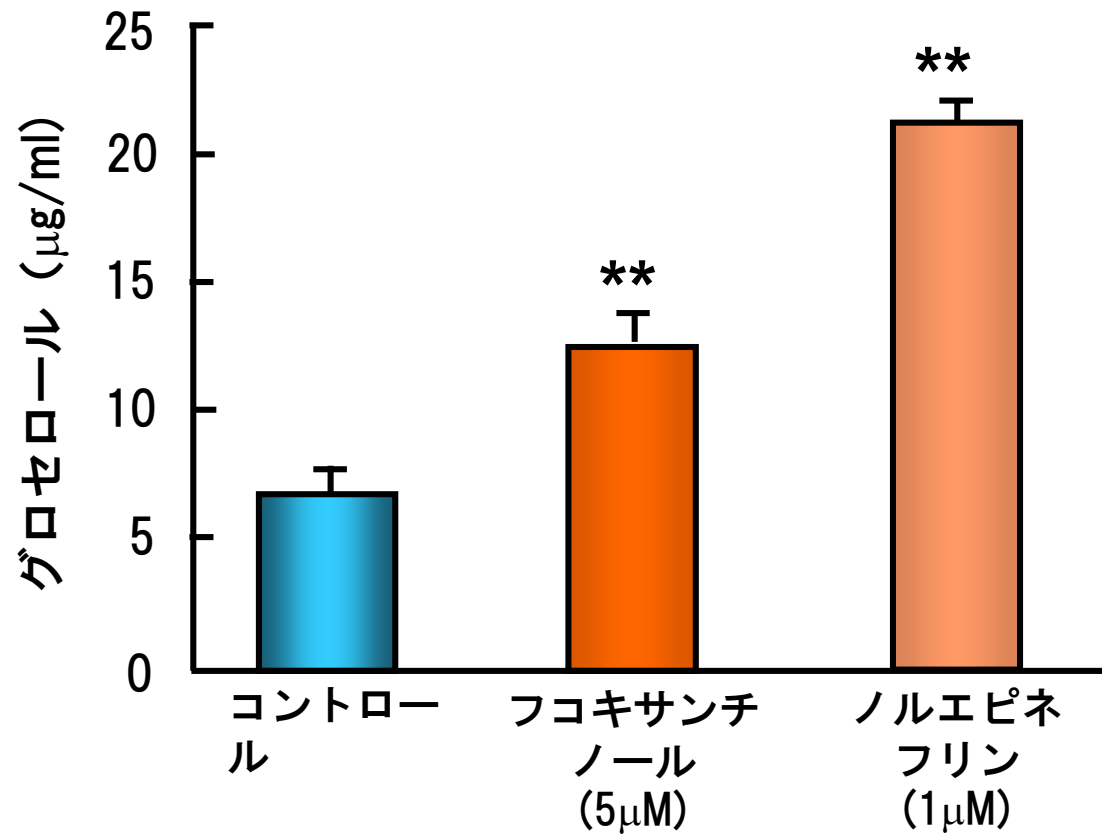


グリセロール



遊離脂肪酸

フコキシサンチノールによるadipolysis活性



※分化誘導10日目からフコキシサンチノールを添加し、72h培養した。

* $P < 0.05$ vs. コントロール

動物実験Ⅱ

●飼育条件

- ・ KK-*A*^Yマウス (4週齢, 雌)
(糖尿病/肥満マウス)
- ・ 餌、水 自由摂取
- ・ 室温23℃



- ・ 臓器の重量測定
- ・ 血糖値の測定
- ・ アディポサイトカイン
遺伝子の測定

飼料中の脂質(%)

・ 基本組成：AIN-93G

大豆油

フコキサンチン

コントロール群

7 %

—

KK-*A*^Yマウス
(糖尿病/肥満マウス)

フコキサンチン群

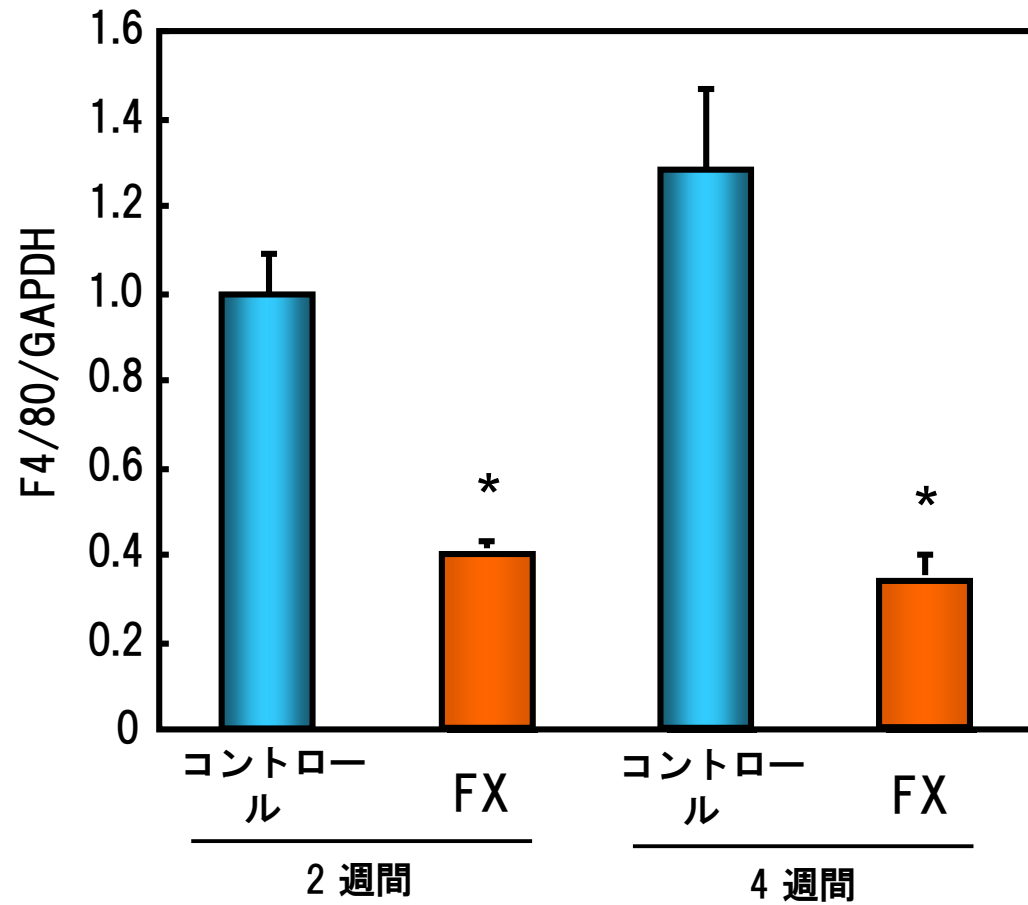
7 %

+

0.2 %

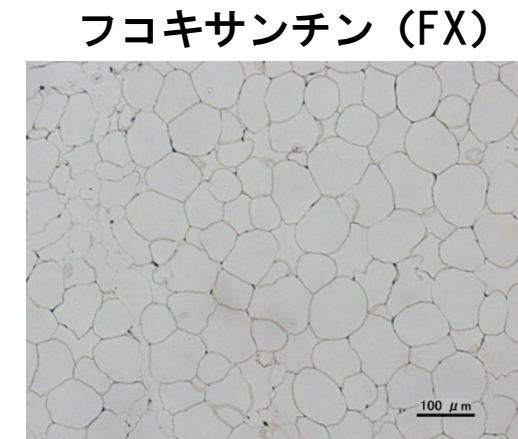
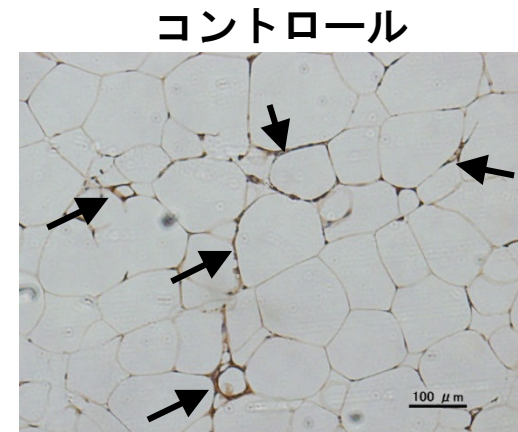
マクロファージのWATへの浸潤抑制

(A) F4/80 mRNA



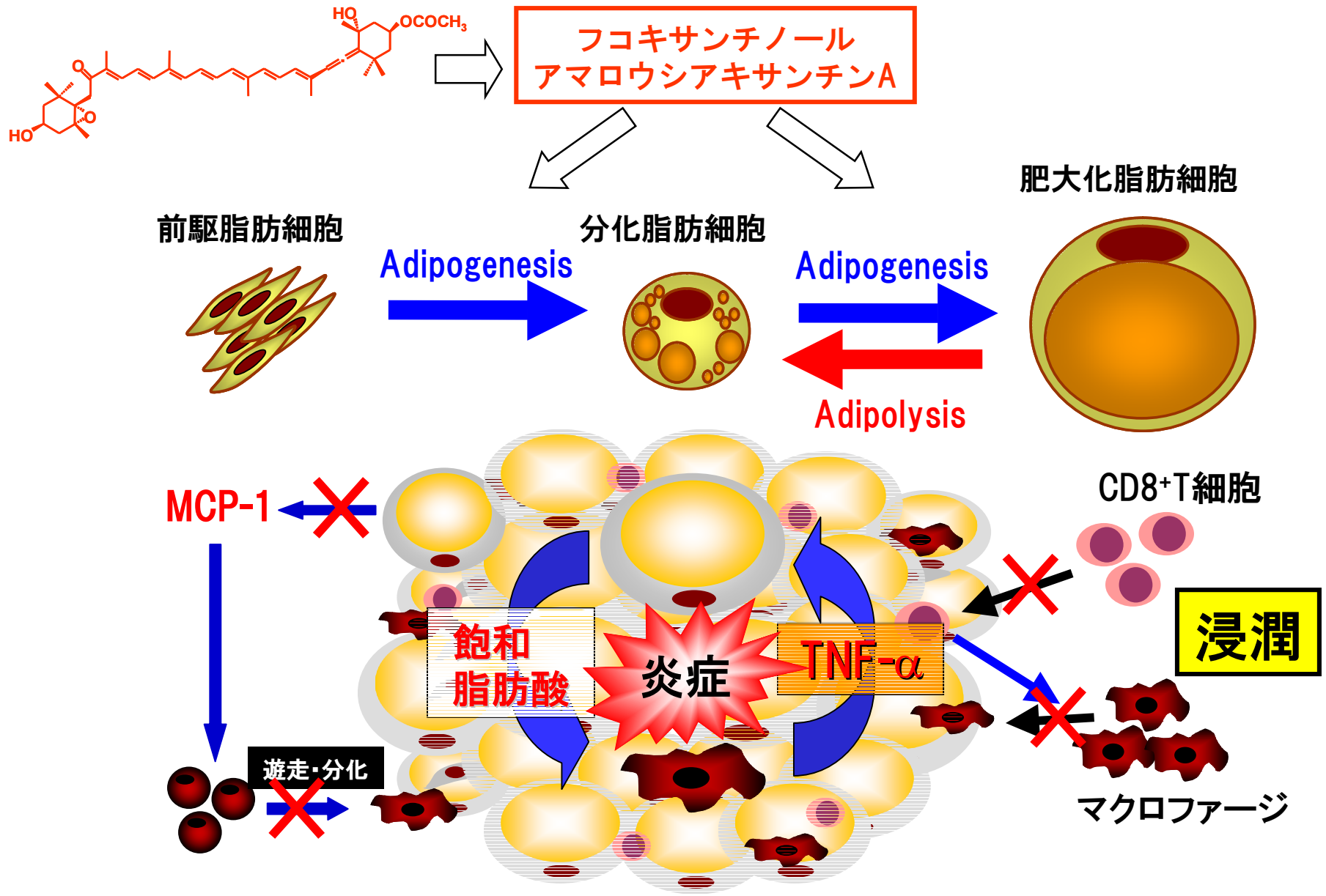
FX: フコキサンチン(0.2%), * $P < 0.05$ vs コントロール

(B) F4/80 免疫染色

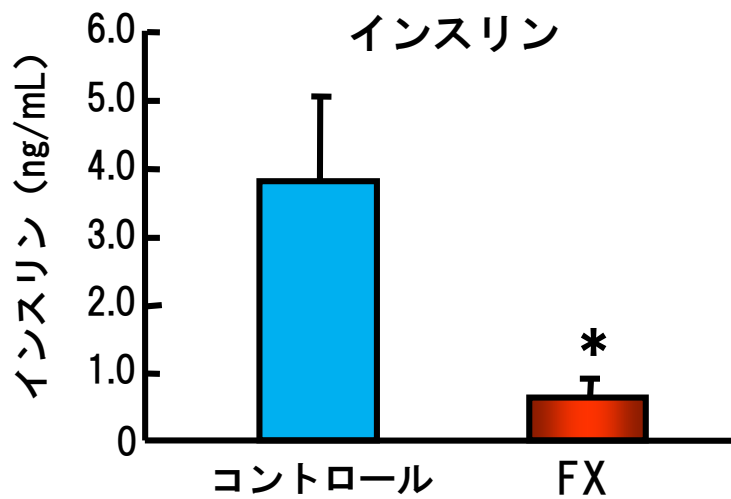
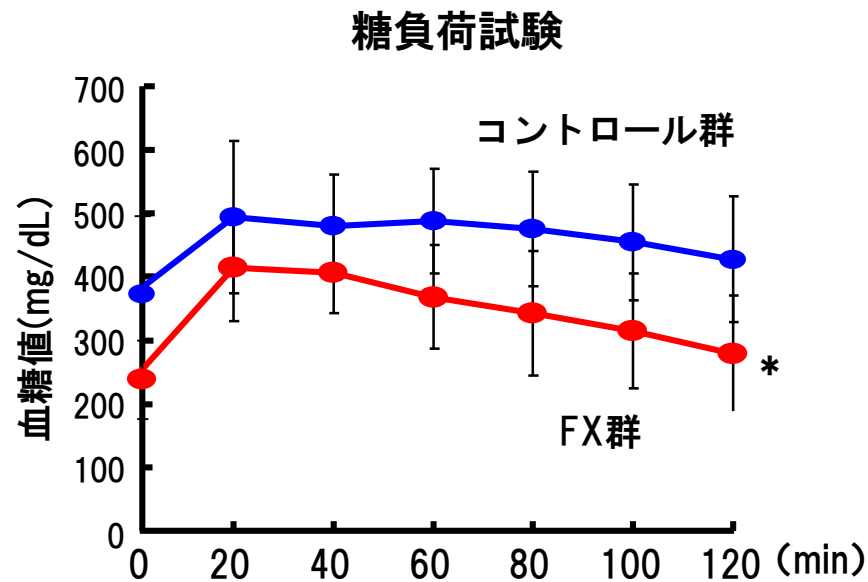
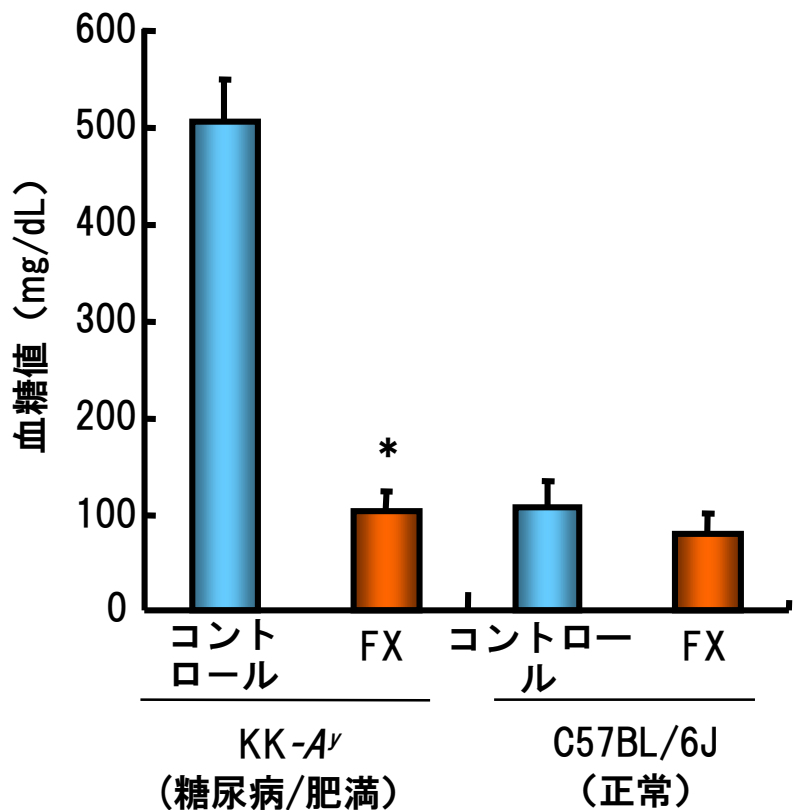


(※4週間飼育)

フコキサンチンによる脂肪組織の肥大化の抑制機構



フコキサンチンを投与した糖尿病/肥満マウスの血糖値



FX:フコキサンチン (0.2%) *P<0.05 vs コントロール

高脂肪食投与マウスの体重増加に及ぼすワカメ脂質の影響

健常マウス(A/Jマウス、雄4週齢)に高脂肪食を4週間投与して、ワカメ脂質の影響を調べた。

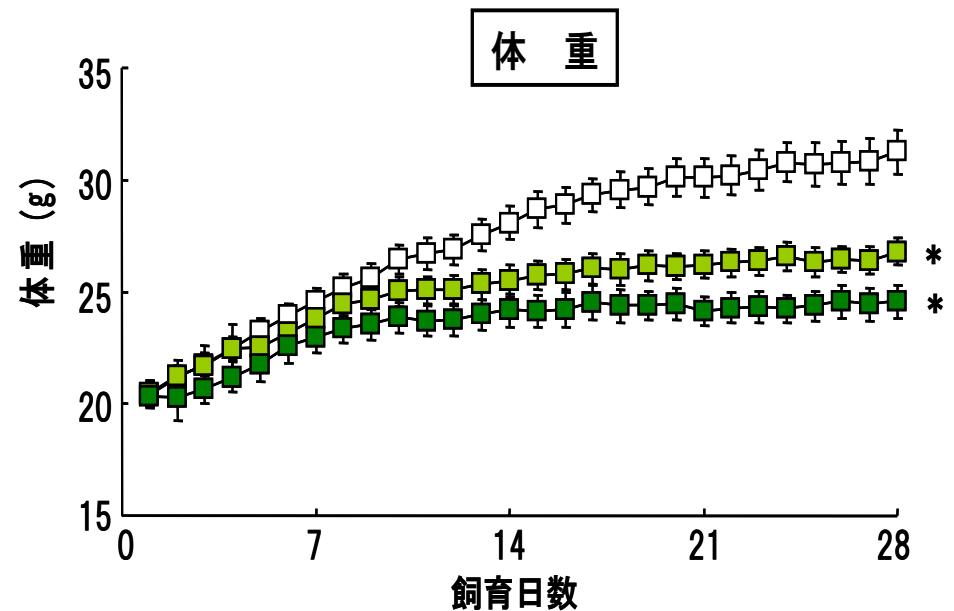
飼料の脂質組成(%)

	高脂肪食群 (コントロール)	ワカメ脂質群	
		2%	4%
ラード	23	23	23
大豆油	7	5	3
ワカメ脂質	0	2	4

※飼料中のフコキサンチン含量を0.1%、0.2%に調整

ワカメ脂質の組成

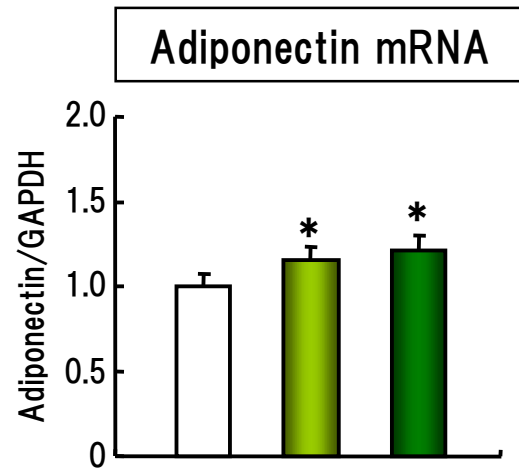
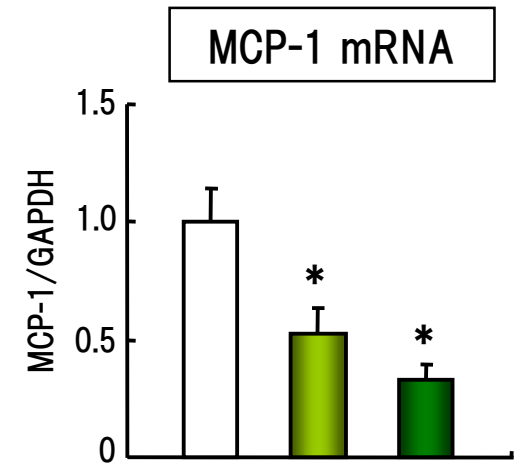
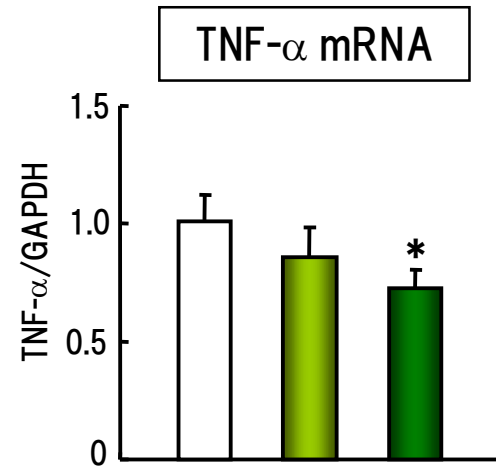
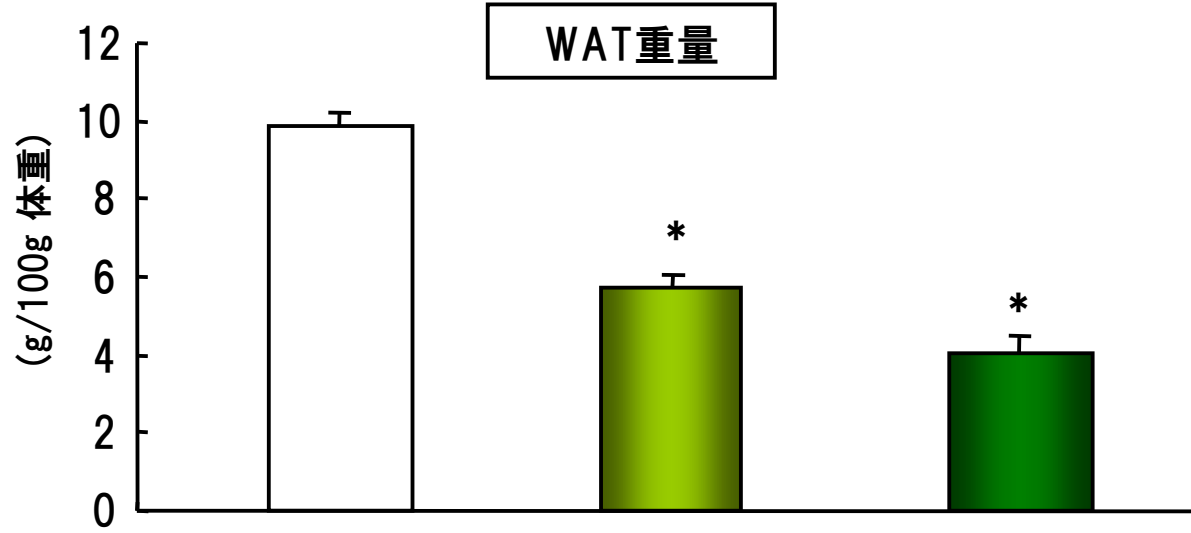
鯊脂質 (ホリン鯊脂質)	67.6%
フコキサンチン	4.9%
フコステロール	1.8%
その他	25.7%



□ コントロール (30% 高脂肪食) ■ ワカメ脂質 2%
 ■ ワカメ脂質 4%

$P < 0.05$ vs コントロール

ワカメ脂質によるWATの増大抑制効果



□ コントロール ■ ワカメ脂質 2% ■ ワカメ脂質 4%

WAT: 白色脂肪組織 * $P < 0.05$ vs コントロール



研究成果

1. 活性成分と機能性

フコキサンチンによる内臓脂肪の増大抑制と血糖値改善効果

2. 生体への吸収、代謝、動態の解明

(1) フコキサンチノール、アマロウシアキサンチンAへの代謝

(2) 各組織中での蓄積と分解の定量

3. 生体内での機能性発現に関わる制御分子と作用機構の解明

(1) 脂肪細胞の分化抑制作用(adipogenesis及びadipolysis抑制)

(2) インスリン抵抗性に関わるアディポサイトカインの発現調節

(3) 骨格筋細胞におけるGLUT4の発現増加

(4) 白色脂肪組織におけるUCP1の発現誘導

→ 生体内エネルギー代謝の亢進？

4. 安全性の確認 → 精製フコキサンチンの安全性を確認済み

フコキサンチンの機能性

1. 抗酸化作用
2. 抗がん作用(アポトーシス誘導能、発がん抑制作用)
3. **抗肥満、抗糖尿病作用** → ロシア人女性に対する抗肥満効果の報告
4. 抗炎症性腸疾患作用(潰瘍性大腸炎予防作用)
5. 肝臓における脂肪酸合成の調節作用
(SCD1の抑制作用およびDHA合成促進作用)

↓
ヒト(日本人)での効果は？