

CLAの脂質代謝調節作用：
動物実験およびヒトでの効果

2009年10月17日
長崎国際大学

佐賀大学農学部
生命機能科学科

柳田晃良

[e-mail: yanagitt@cc.saga-u.ac.jp](mailto:yanagitt@cc.saga-u.ac.jp)

—研究背景—

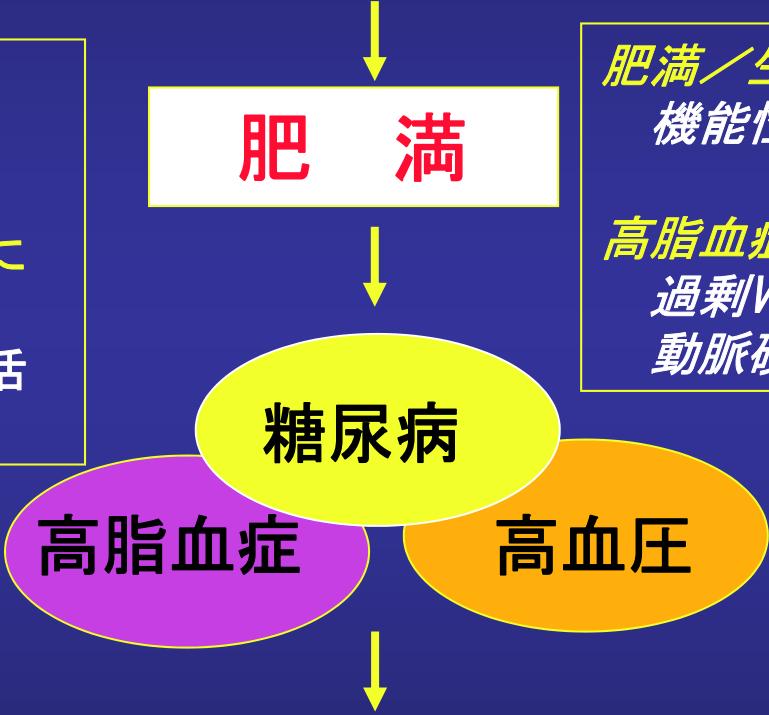
生活習慣（エネルギー過剰）
高脂肪食 運動不足

生活習慣病の増加
QOL, 医療経済の破綻

メタボリックシンドロームに
対する食品の役割は大きい。
食品の役割：健康増進と生活
習慣病予防

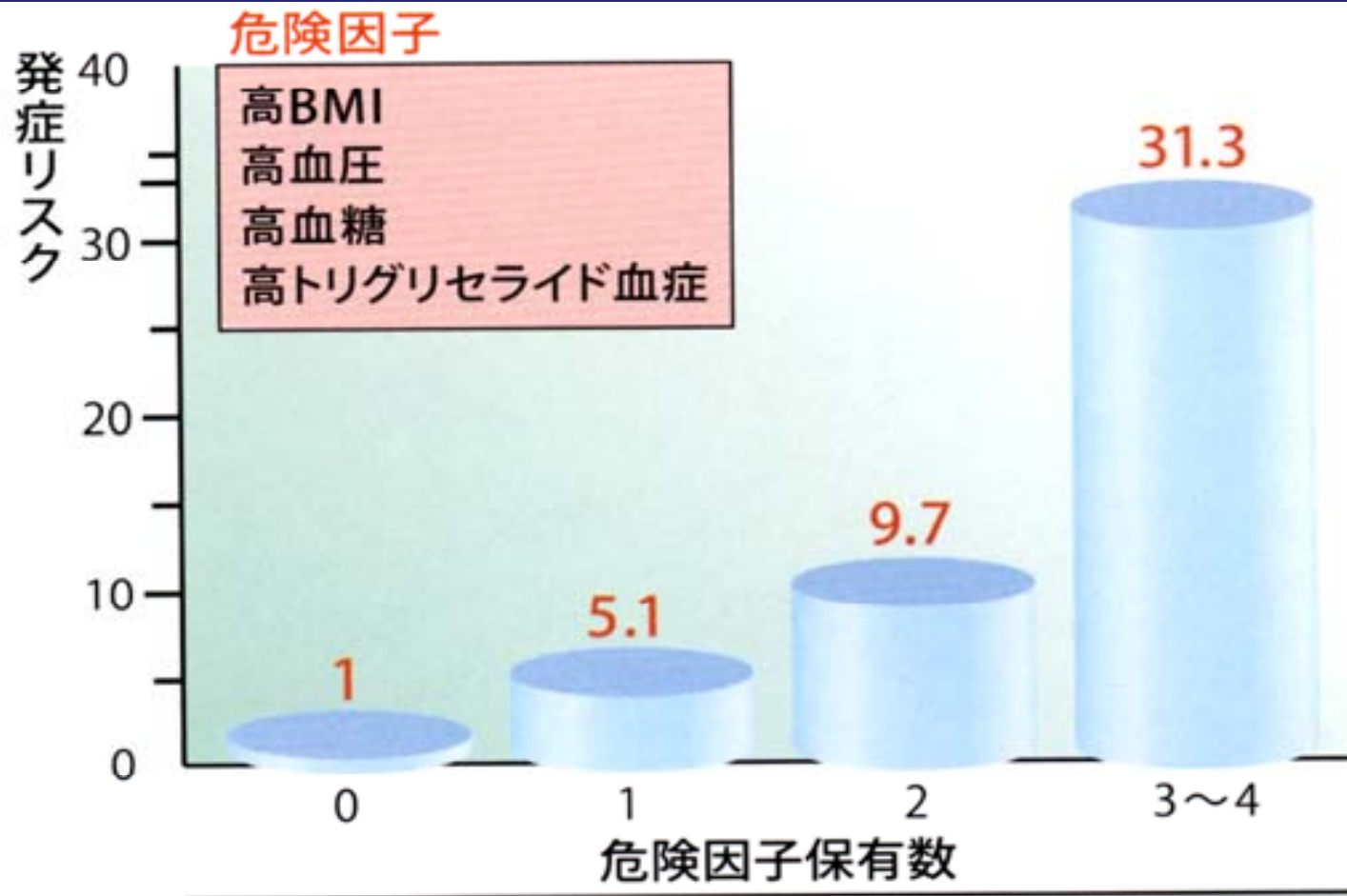
肥満／生活習慣病を予防する食品
機能性脂質の開発

高脂血症を予防する食品
過剰VLDL分泌の抑制
動脈硬化の危険因子LDLの減少



動脈硬化性疾患
(心筋梗塞・脳卒中)

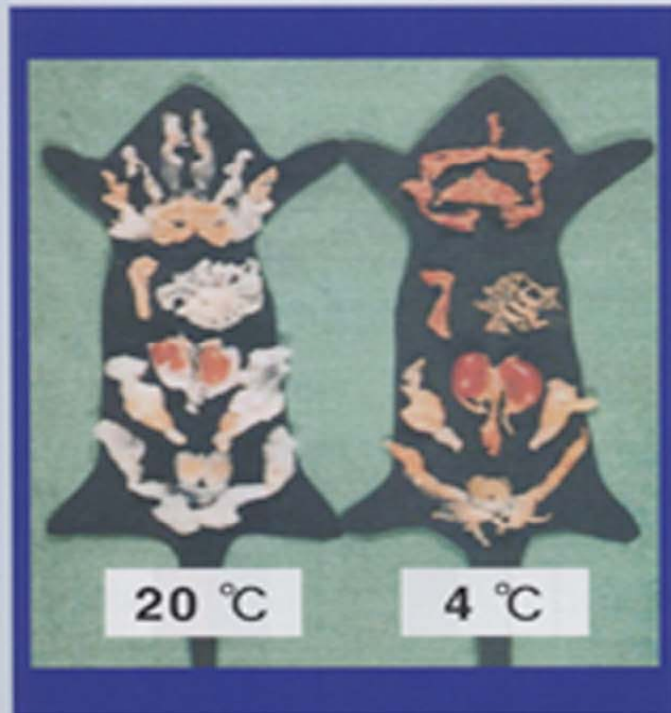
死の4重奏と心臓病リスク



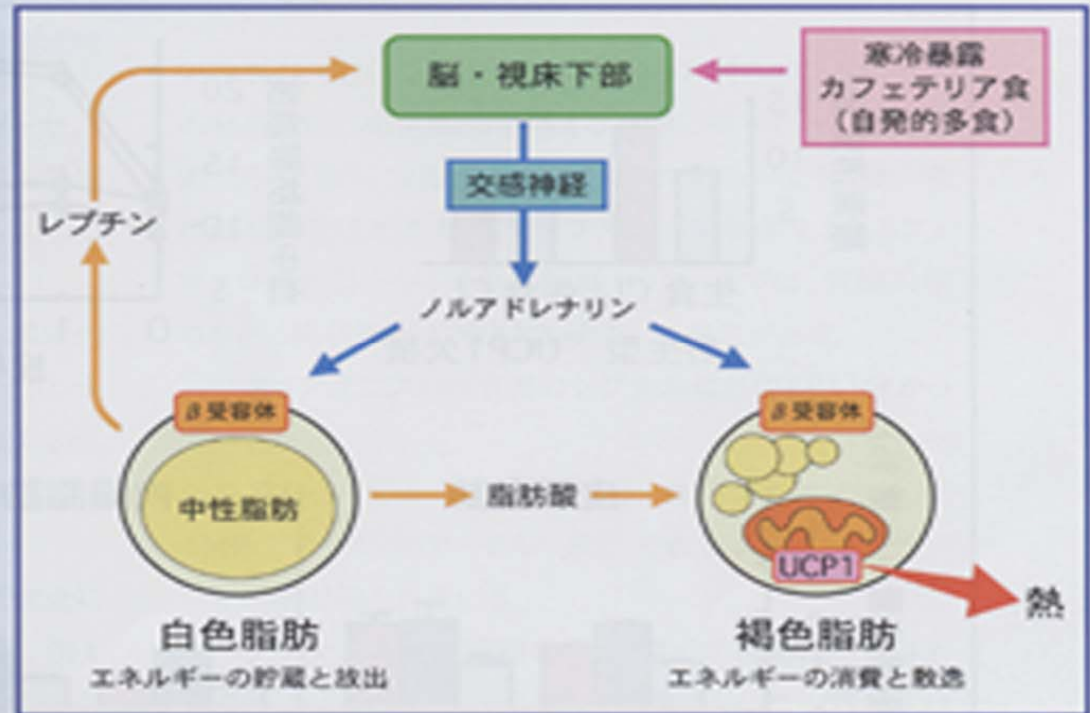
危険因子の数と心臓病の発症リスク

労働省作業関連疾患総合対策研究班の調査より: Nakamura, et al., Jpn Circ J, 65, :11, 2001

白色脂肪と褐色脂肪



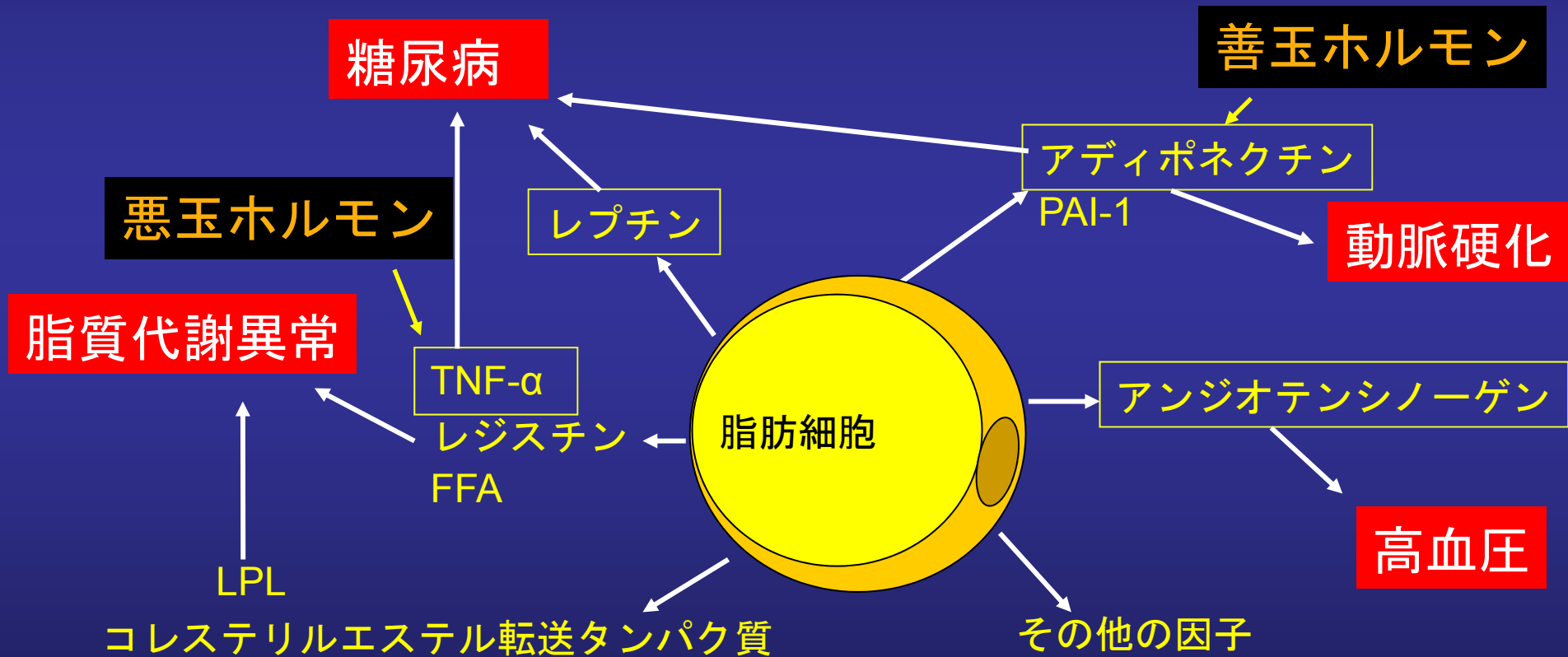
●図2—環境温度による褐色脂肪と白色脂肪の相互転換



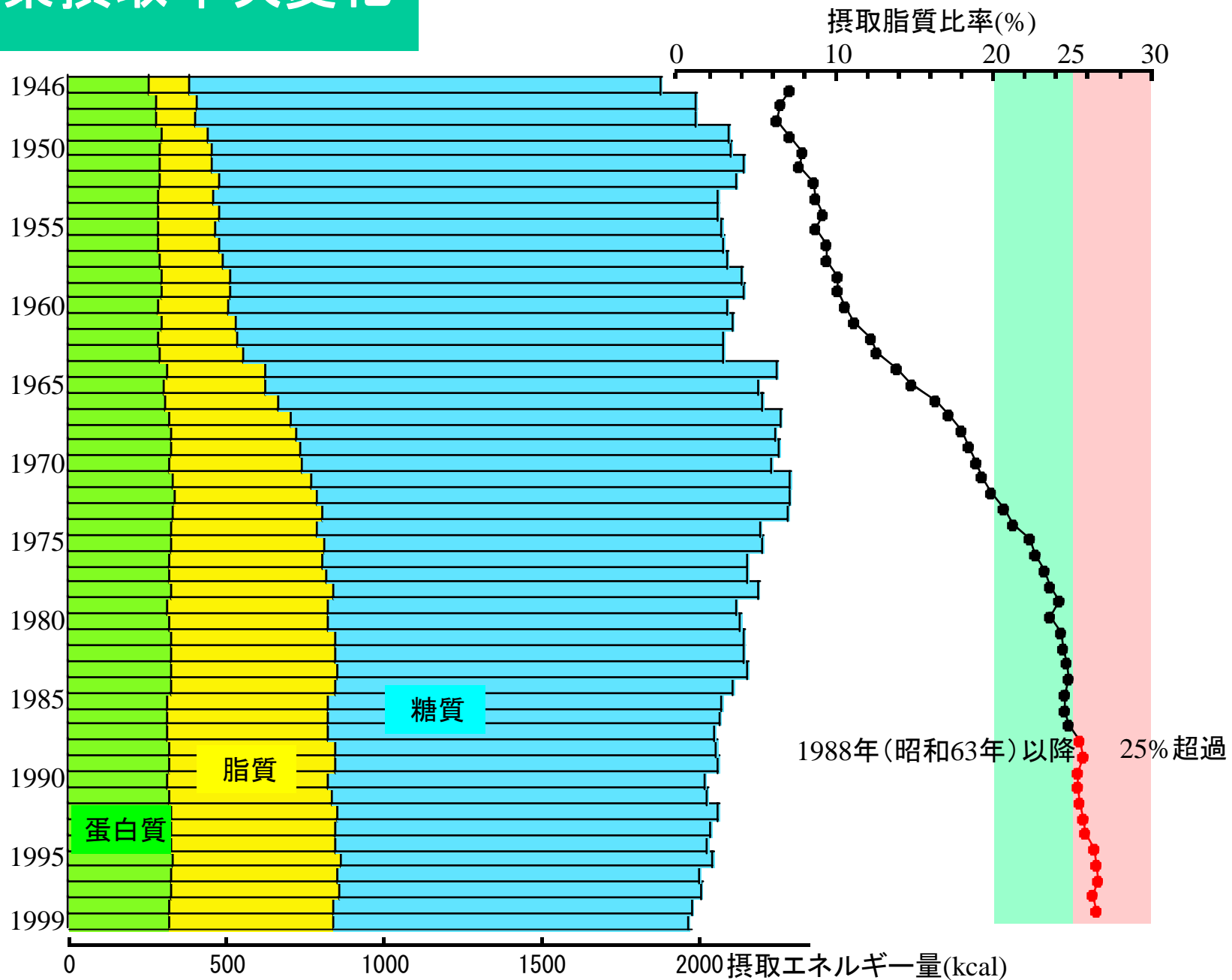
●図3—交感神経による脂肪分解とUCP1による熱産生

(齊藤、2004)

脂肪細胞は余ったエネルギーの貯蔵庫の役割だけでなく、
種々の善玉および悪玉の生理活性物質を分泌している



栄養素摂取年次変化



脂質の量とともに質が重要である

生活習慣病を予防する機能性脂質、構造脂質

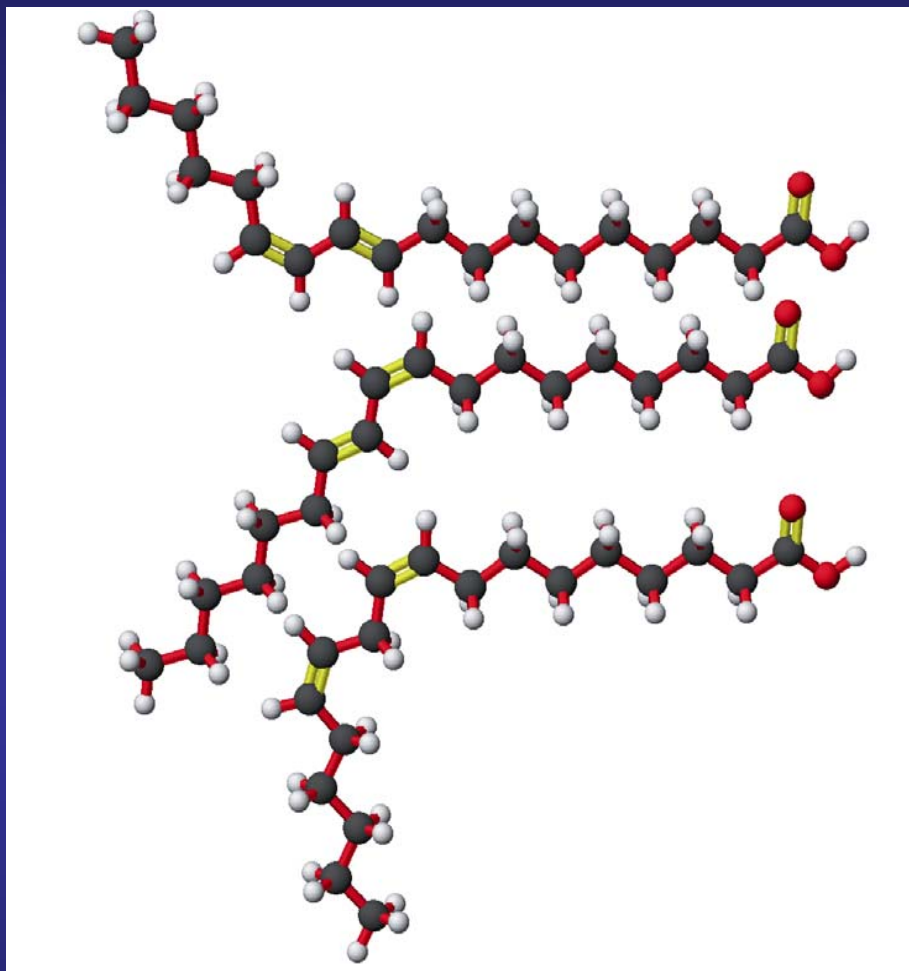
- ・ リン脂質（大豆PI *Inform(2003)*）
- ・ DHA含有リン脂質（*AOCS 2005*）
- ・ 多価不飽和脂肪酸（*BBB, New York Acad Sci.*）
- ・ ジアシルグリセロール（*臨床栄養1991, Lipids 2001*）
- ・ 共役型不飽和脂肪酸（CLA, CLN）*

（柳田晃良ら編集）

脂質栄養と健康（建帛社 2005）、機能性脂質のフロンティア（CMC 2004）、
Dietary Fats and the Chronic Disease（AOCS Press 2006）、

共役リノール酸 (CLA) の 栄養生理機能

共役二重結合をもつリノール酸 (18:2, n-6) の幾何および位置異性体で、乳製品や反芻動物の肉に存在する。



t10, c12 CLA

c9, t11 CLA

**Linoleic Acid
(c9,c12)**

Reprinted with permission from the *Journal of Chemical Education* 73(12):A302–A303 (1996).
Copyright Division of Chemical Education, Inc.

CLAを含む食品

反芻動物の肉

2.7 – 5.6 mg/g lipid

乳製品

ミルク (5.4 – 7.0 mg/g lipid)

チーズ (2.9 – 7.1 mg/g lipid)

バター (4.7 – 6.1 mg/g lipid)

食用油にも微量ながら存在する

< 1 mg/g lipid

1日あたり
オーストリア 1.5 g,
日本 0.2 g



日常的に摂取可能

共役リノール酸のメタボリックシンドローム 予防改善作用（肥満／糖尿病モデル動物）

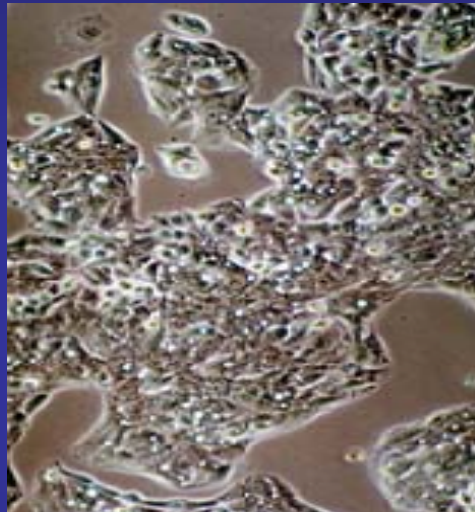
- *OLETF* ラット, *Zucker* ラット, *SHR*
- 共役リノール酸異性体の新しい機能

高血圧症の抑制作用

脂肪肝の予防作用

インスリン抵抗性の改善

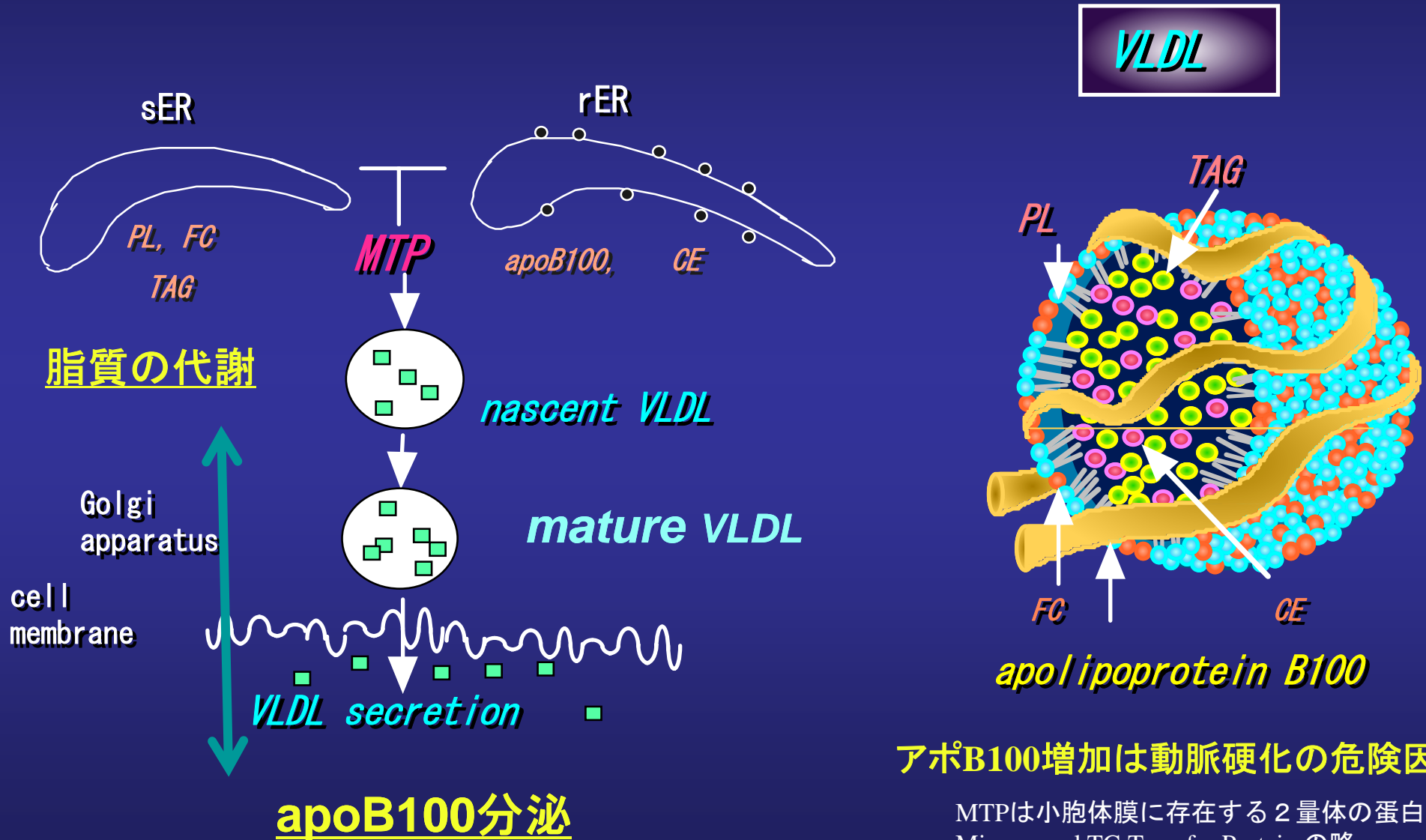
食品生理機能の解析



実験系

- ・ 培養系 ヒト肝モデル細胞、HepG2
- ・ 動物実験（正常、病態モデル動物、肥満／糖尿病、OLETF rats, Zucker rats、高血圧ラット

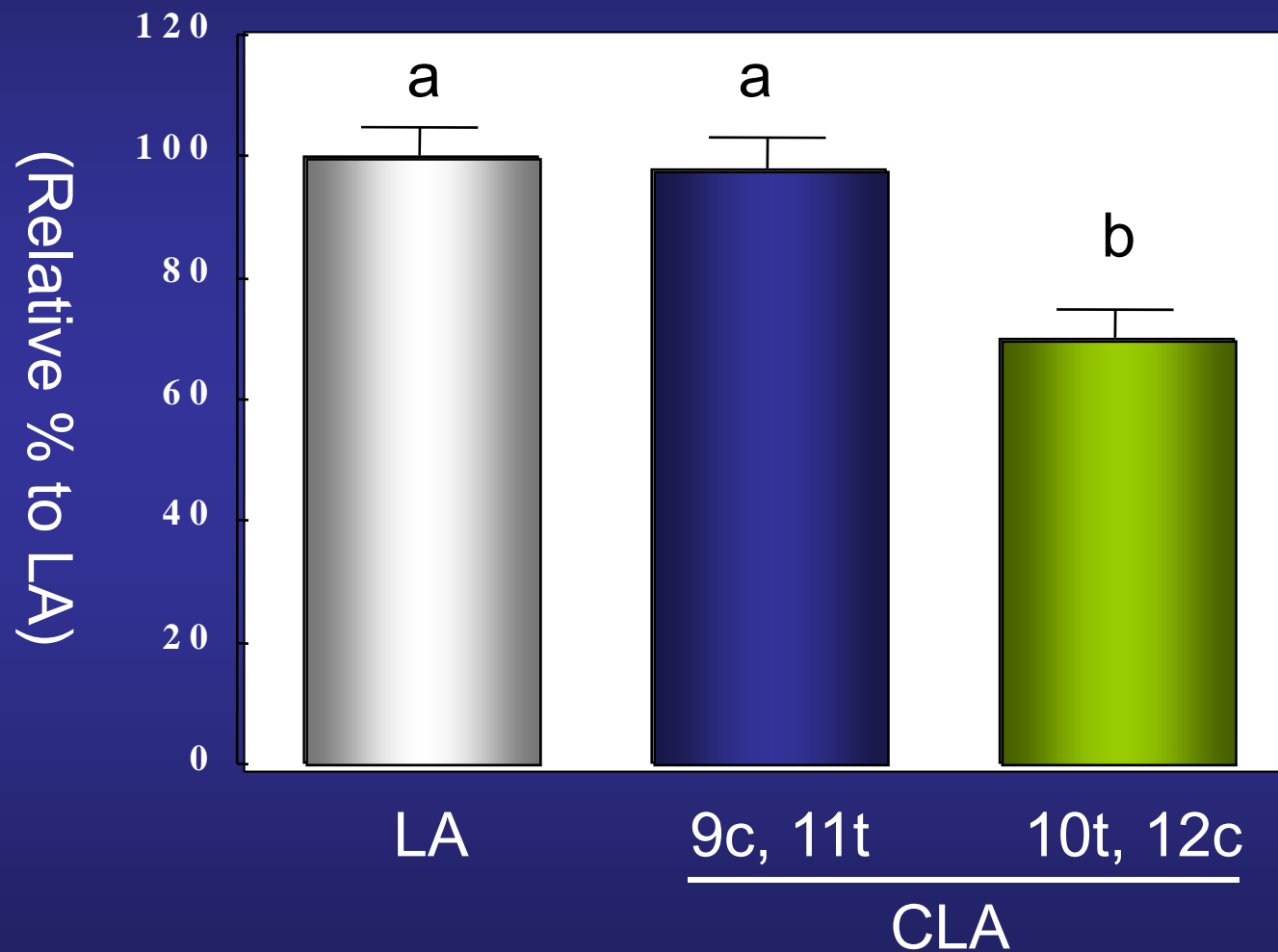
肝臓のアポB含有リポタンパク質 (VLDL) 合成



アポB100増加は動脈硬化の危険因子

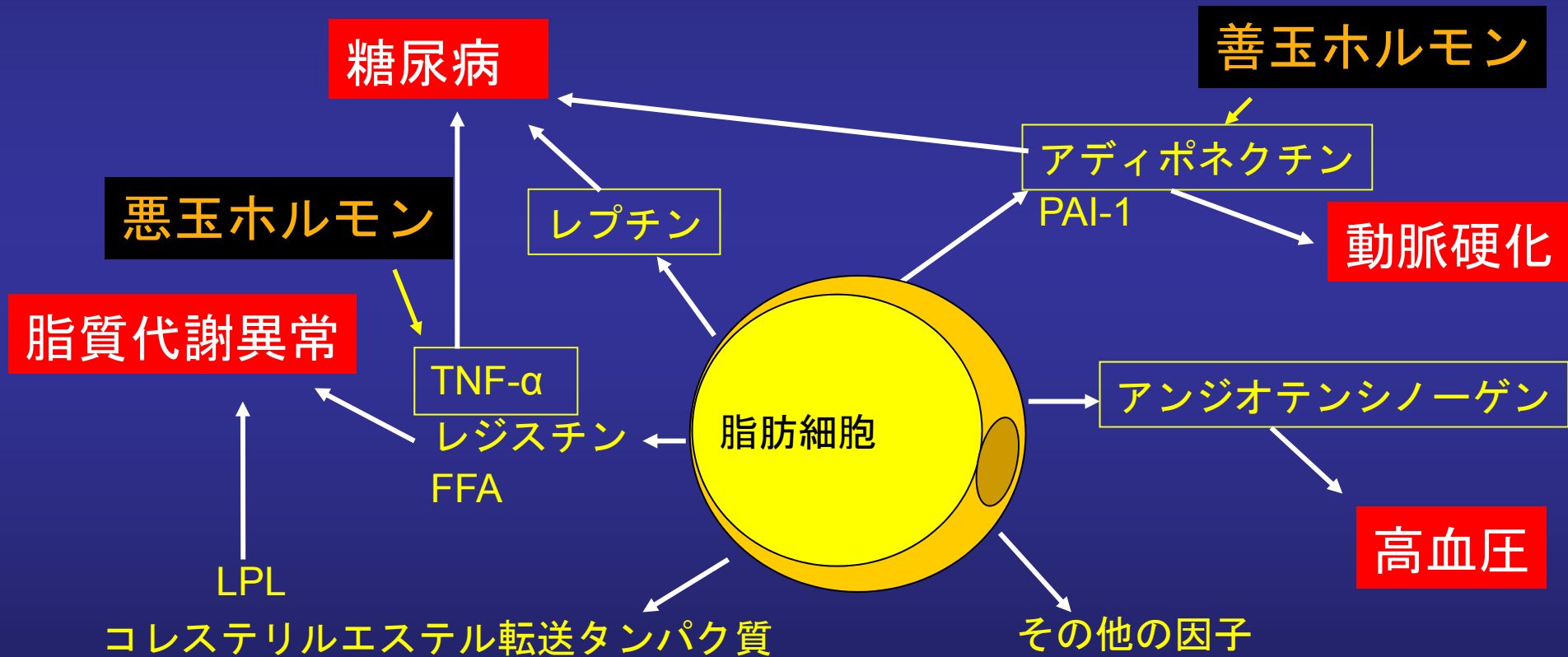
MTPは小胞体膜に存在する2量体の蛋白。
Microsomal TG Transfer Protein の略

10t, 12c-共役リノール酸異性体は HepG2 細胞からのapoB100分泌を抑制する



10t,12c-CLA reduces VLDL from human liver.
Yanagita, Yotsumoto (1999) FRI

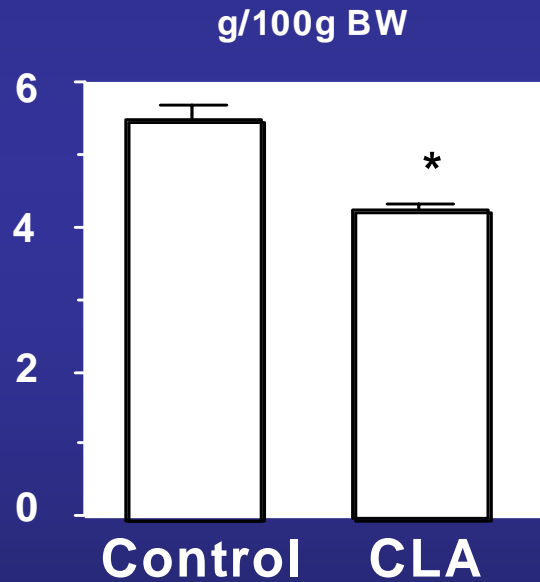
脂肪細胞は余ったエネルギーの貯蔵庫の役割だけでなく、
種々の善玉および悪玉の生理活性物質を分泌している



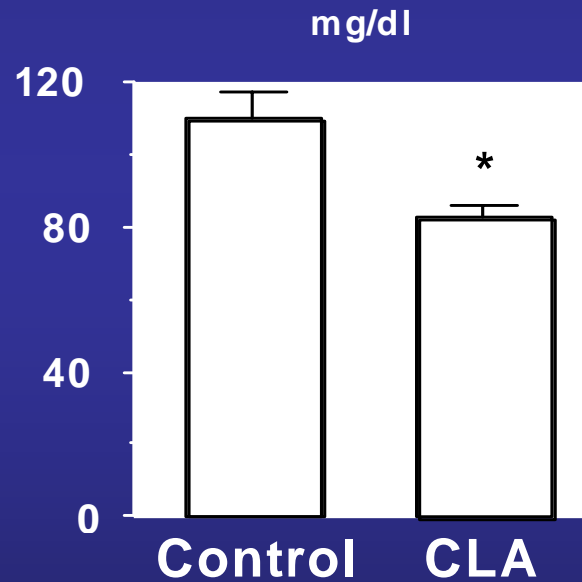
共役リノール酸の抗肥満作用
構造脂質の機能

CLAはOLETFラットの内臓性肥満を改善し、 TG濃度を低下させる

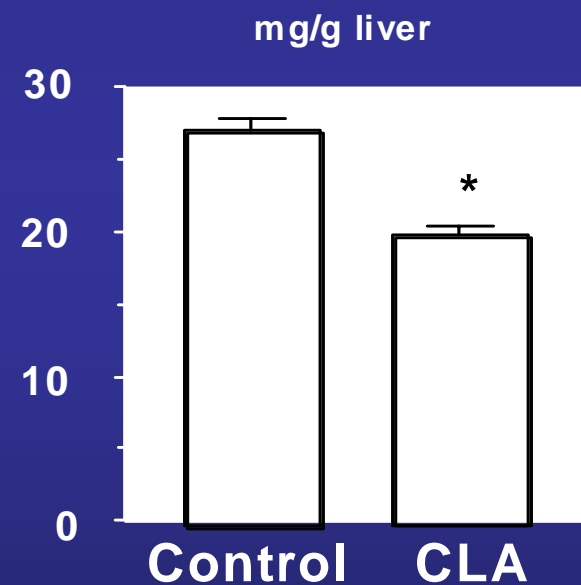
WAT weight



Serum TG



Liver TG



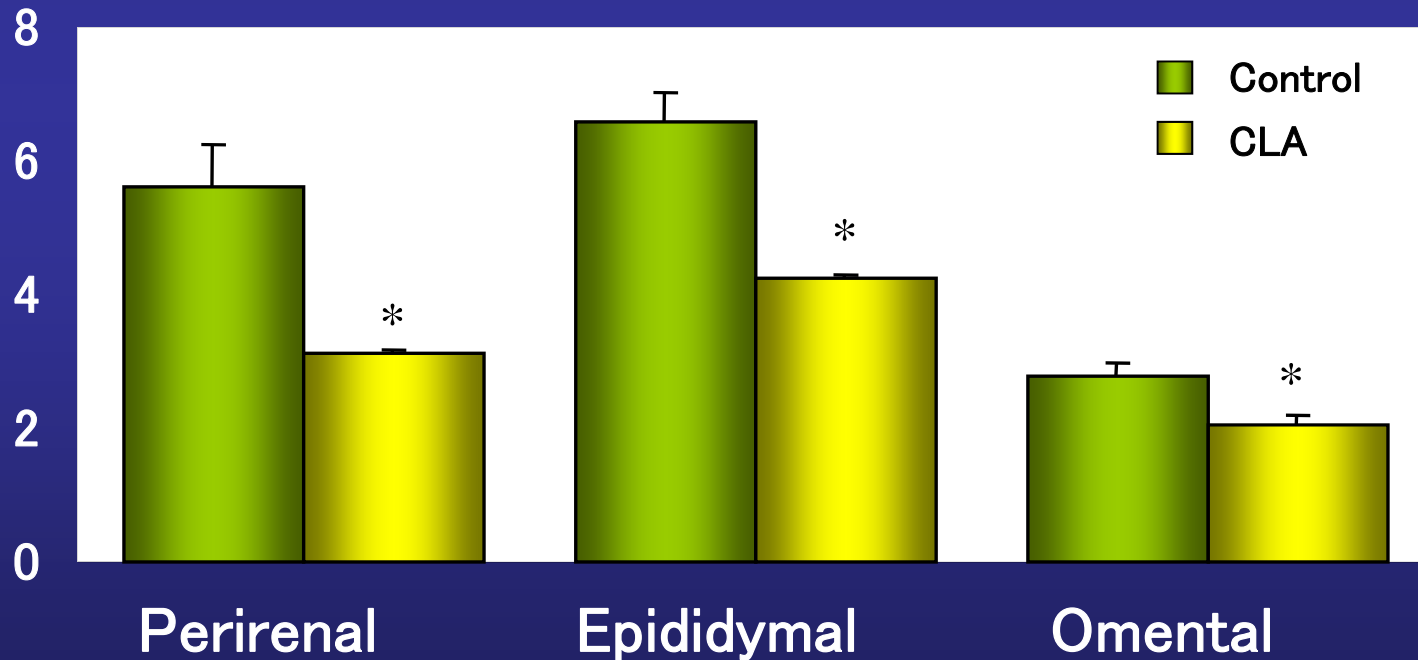
*Significantly different at $p < 0.05$.

Nutrition, 17, 385-390 (2001), *Nutrition*, 19, 652-656 (2003), *Food Res Inter.* (1999)

共役リノール酸は肥満ラットの 内臓脂肪組織重量を減少させる

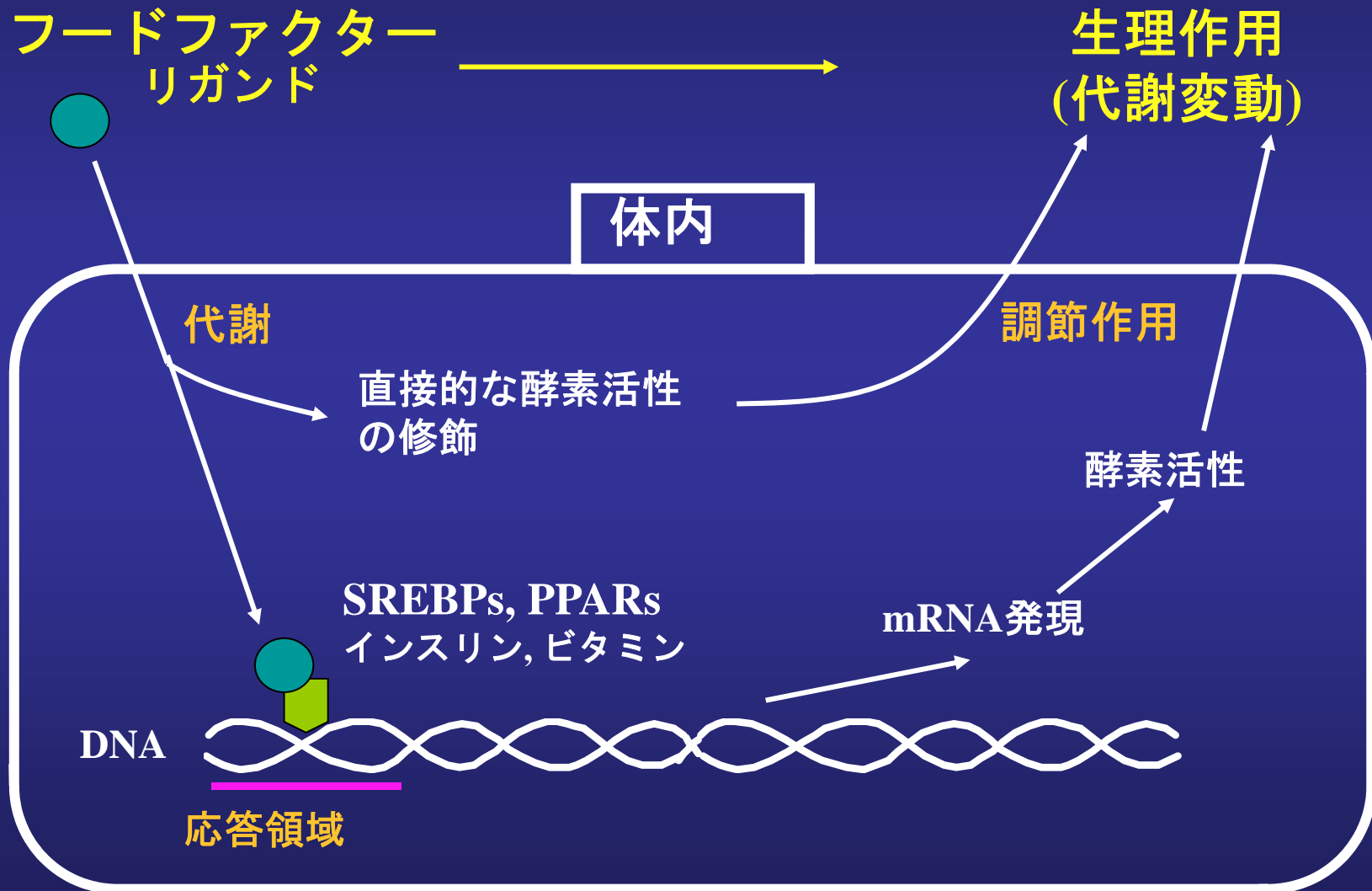
Abdominal white adipose tissues

(g/100g BW)

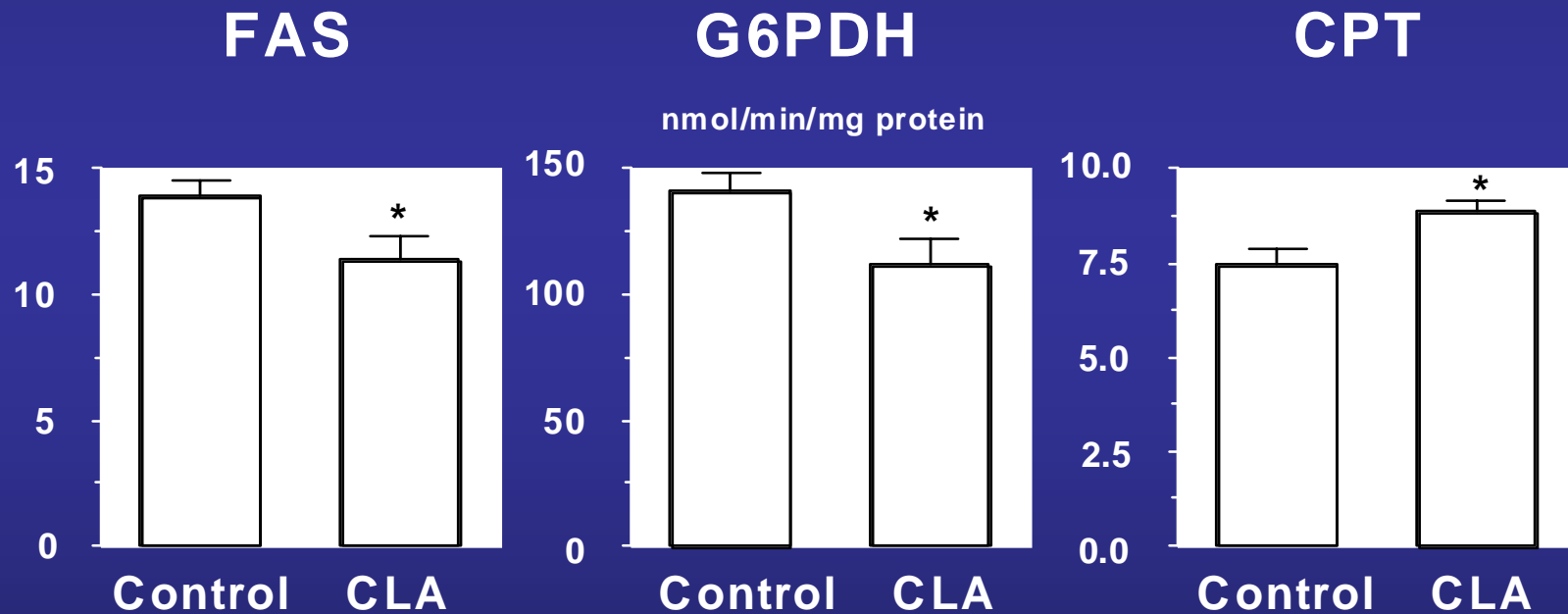


* Significant difference at $p < 0.05$.

NUTRIENTS AND METABOLIC REGULATION



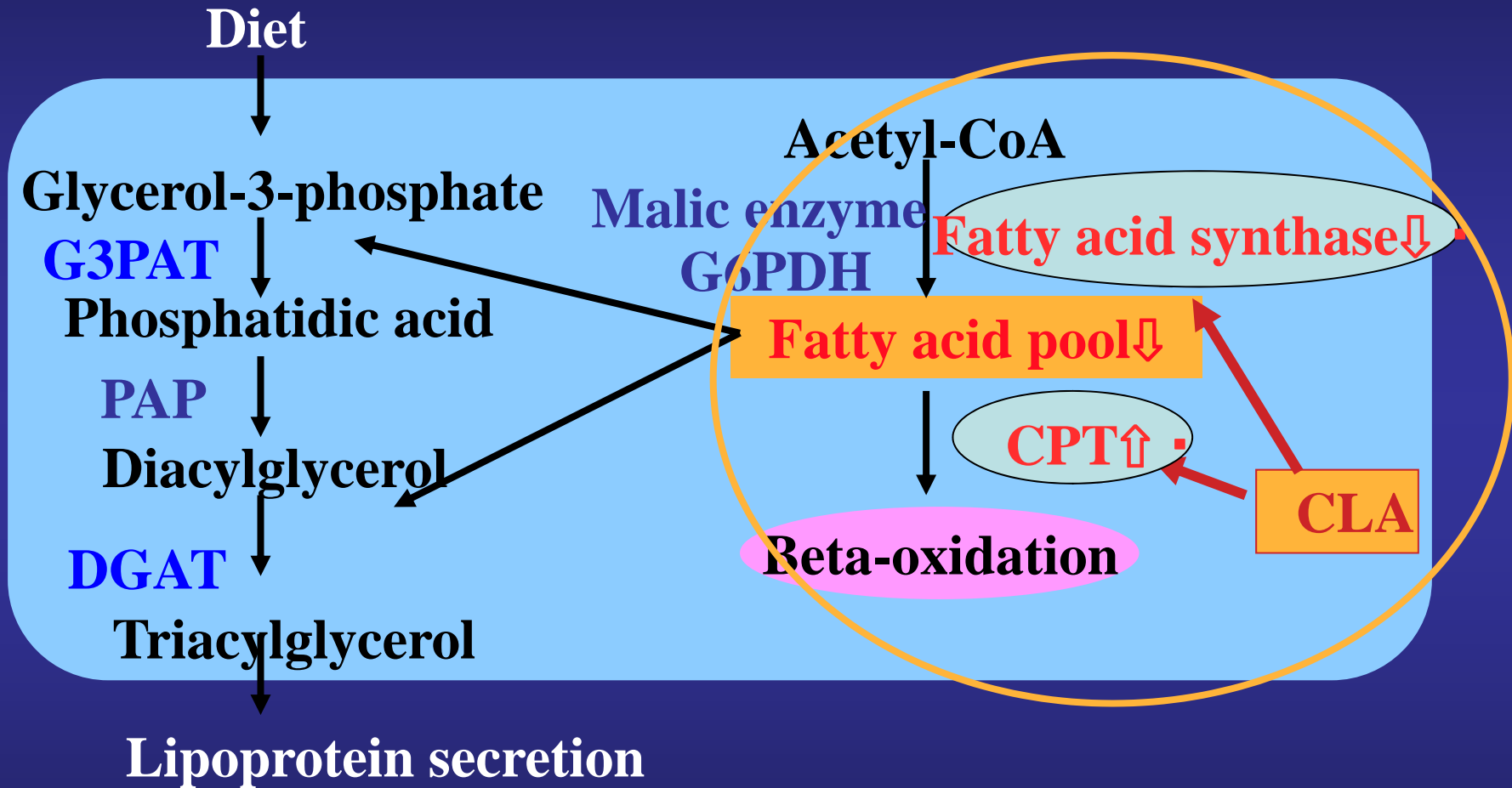
CLA は脂肪酸合成を低下させ、 脂肪酸 β -酸化を亢進する (OLETF rats)



*Significantly different at $p < 0.05$.

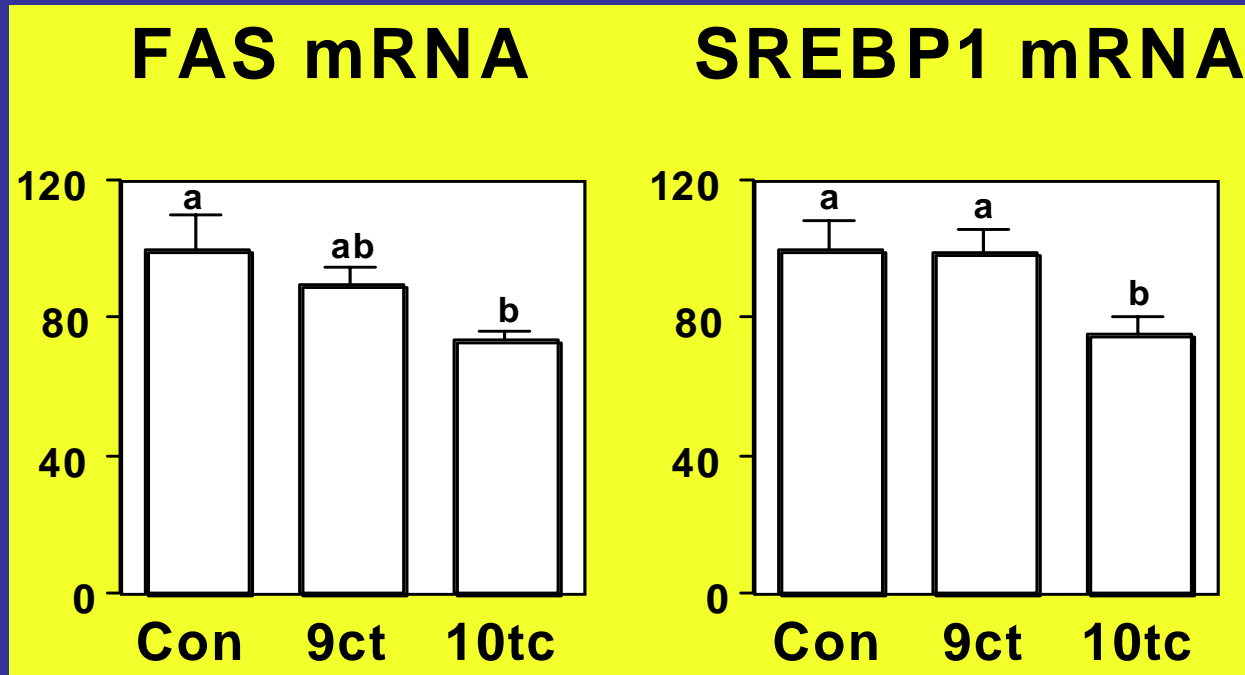
FAS: fatty acid synthase, G6PDH: glucose 6-phosphate dehydrogenase, CPT: carnitine palmitoyl transferase

CLAによる肝臓TG濃度低下の機序

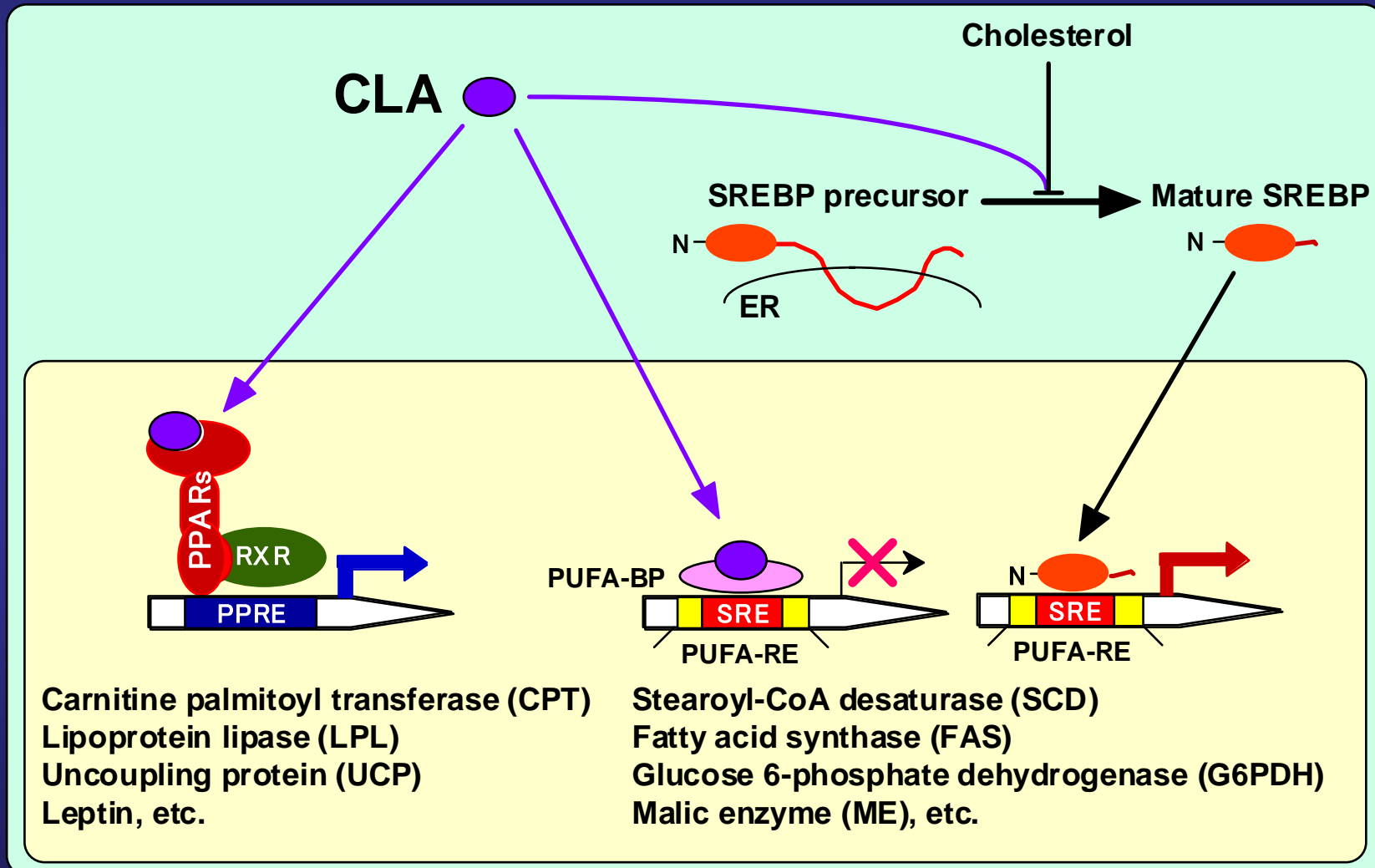


CLAによる肝臓TG濃度低下には脂肪酸の合成低下及び分解亢進が一因になっている。

CLA異性体の肝臓脂質合成系mRNA発現 に及ぼす影響（OLETF肥満ラット）



脂質代謝酵素遺伝子発現の制御



CLAがエネルギー代謝に及ぼす影響

Carbohydrate
 $C_6H_{12}O_6$

+

$6O_2$

→

$6CO_2$

+

$6H_2O$

Lipid

$CH_3(CH_2)_{14}COOH$

+

$23O_2$

→

$16CO_2$

+

$16H_2O$

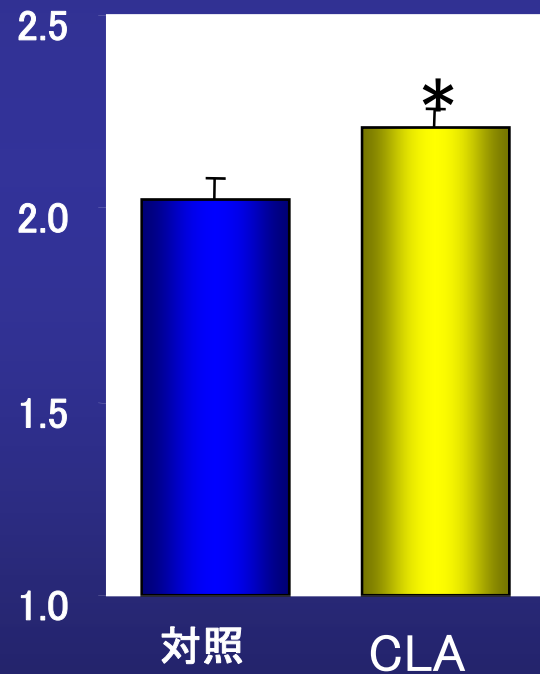


Energy production (KJ)
= (2.96 x V_{CO_2} / V_{O_2} + 2.49)
x V_{O_2} x 4.1897

CLA は肥満モデル動物の エネルギー代謝を亢進させる

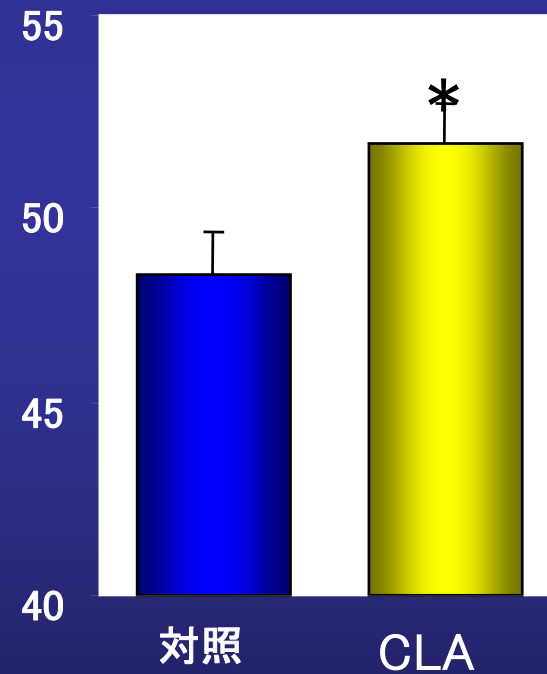
酸素消費量

L/day/100g BW



エネルギー消費量

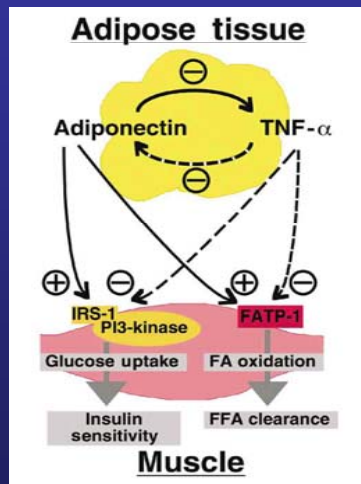
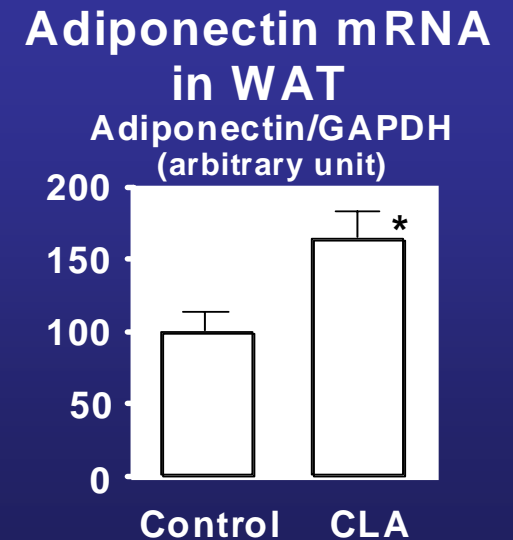
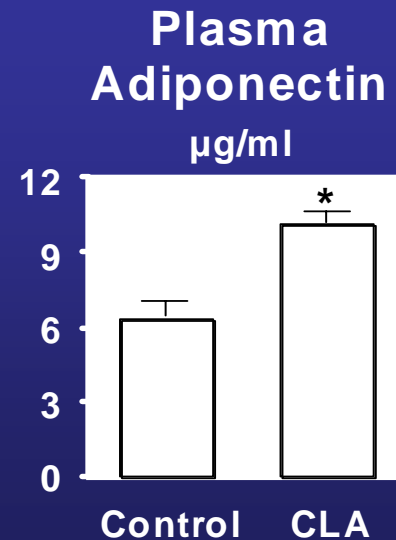
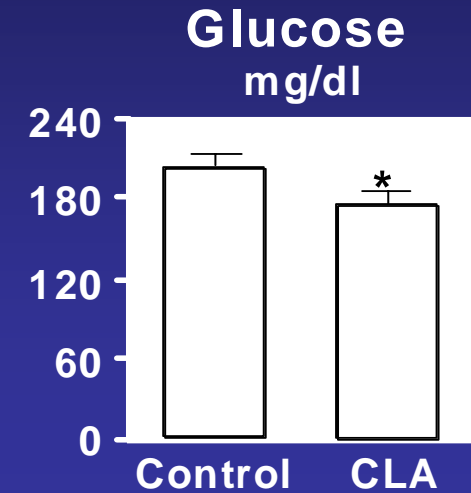
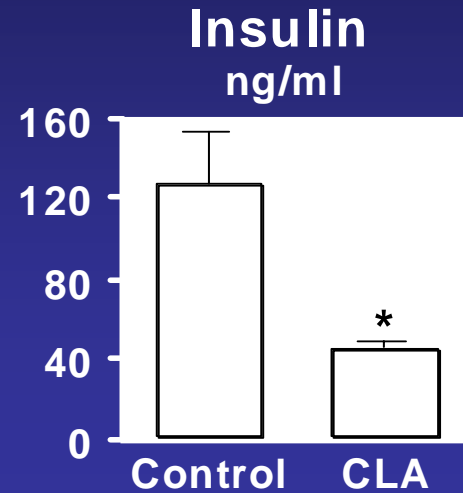
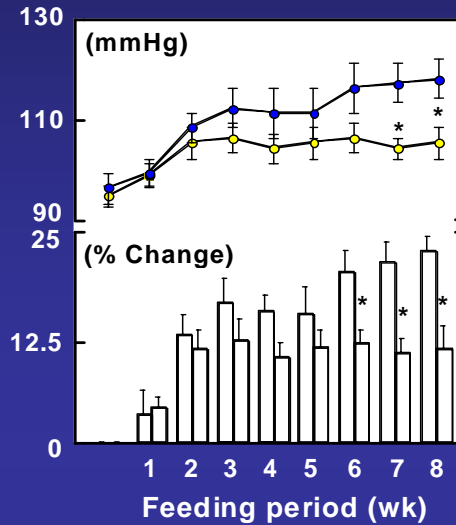
KJ/day/100g BW



*Significantly different at $p < 0.05$.

CLA はZuckerラットの血圧上昇を抑制する。

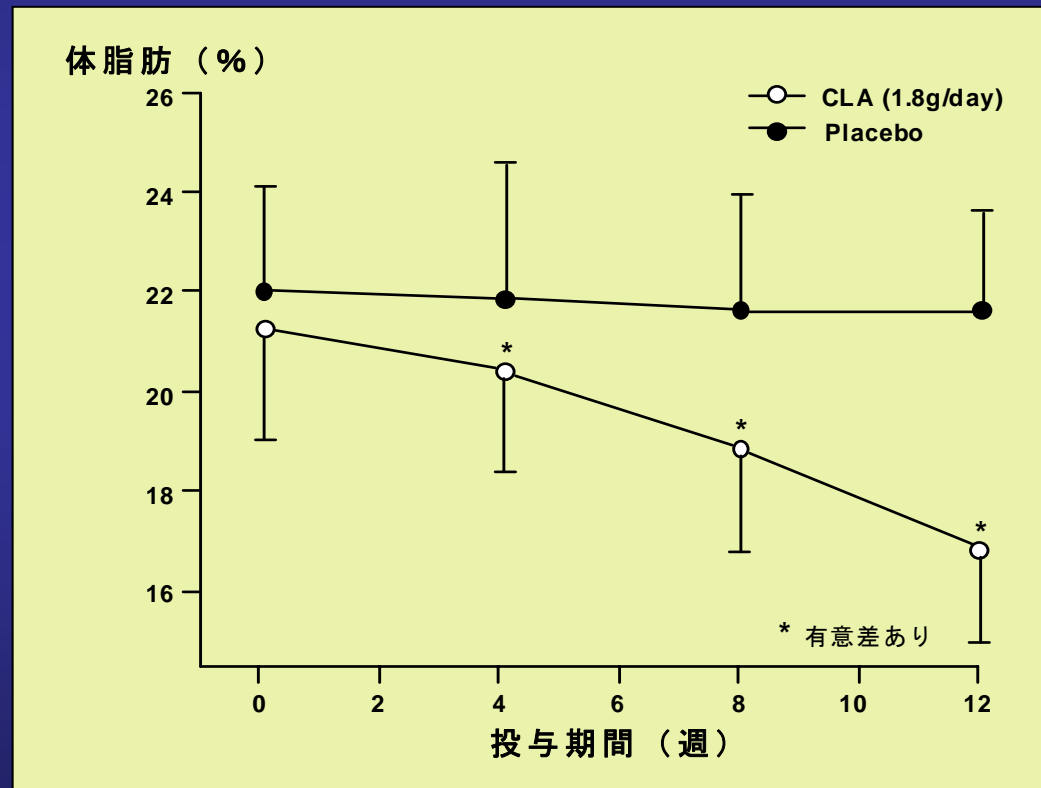
高インスリン血症改善、アディポネクチン量の増加



Conjugated Linoleic Acid Reduces Body Fat in Healthy Exercising Humans

E Thom, J Wadstein and O Gudmundsen

The Journal of International Medical Research 2001; 29: 392-396



CLAの新規な生理機能

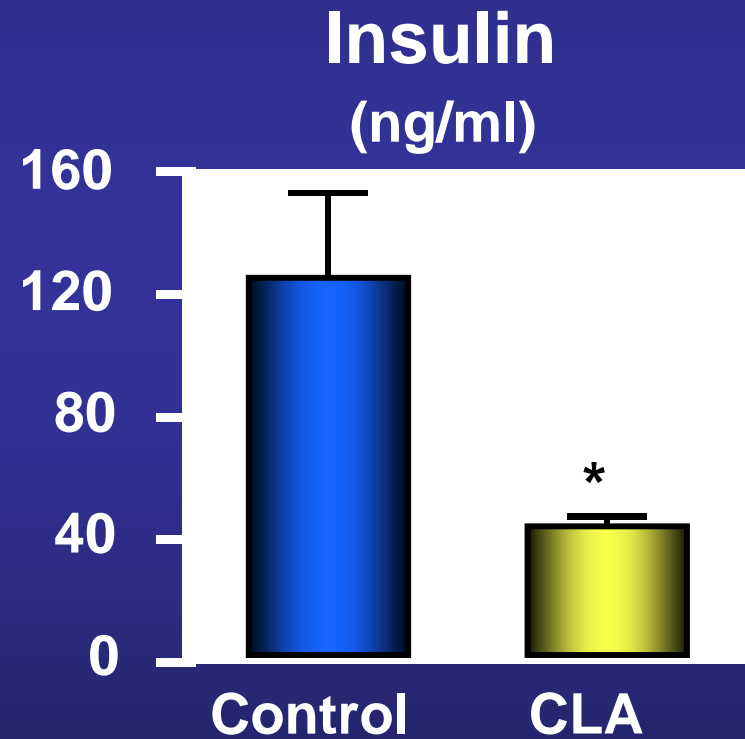
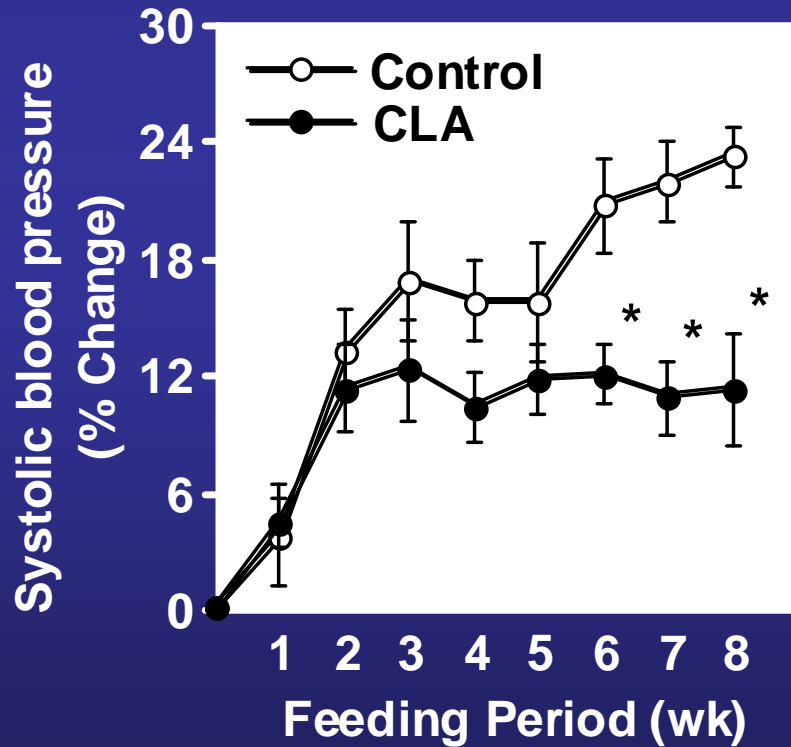
血圧上昇抑制作用

OLETF rats; Nagao K. et al. BBRC 306: 134 (2003)
Zucker rats; Nagao K. et al. BBRC 310: 562 (2003)
SHR; Inoue N. et al. BBRC 323: 679 (2004)

脂肪肝改善作用

Zucker rats; Nagao K. et al. J. Nutrition, 135 : 9
(2005)

CLAは血圧上昇を抑制し、 高インスリン血症を改善する (肥満糖尿病モデルZucker rats)



*Significantly different at $p < 0.05$

高血圧の発症機序

レニン・アンジオテンシン系
↳ ACE, Angiotensin II, etc

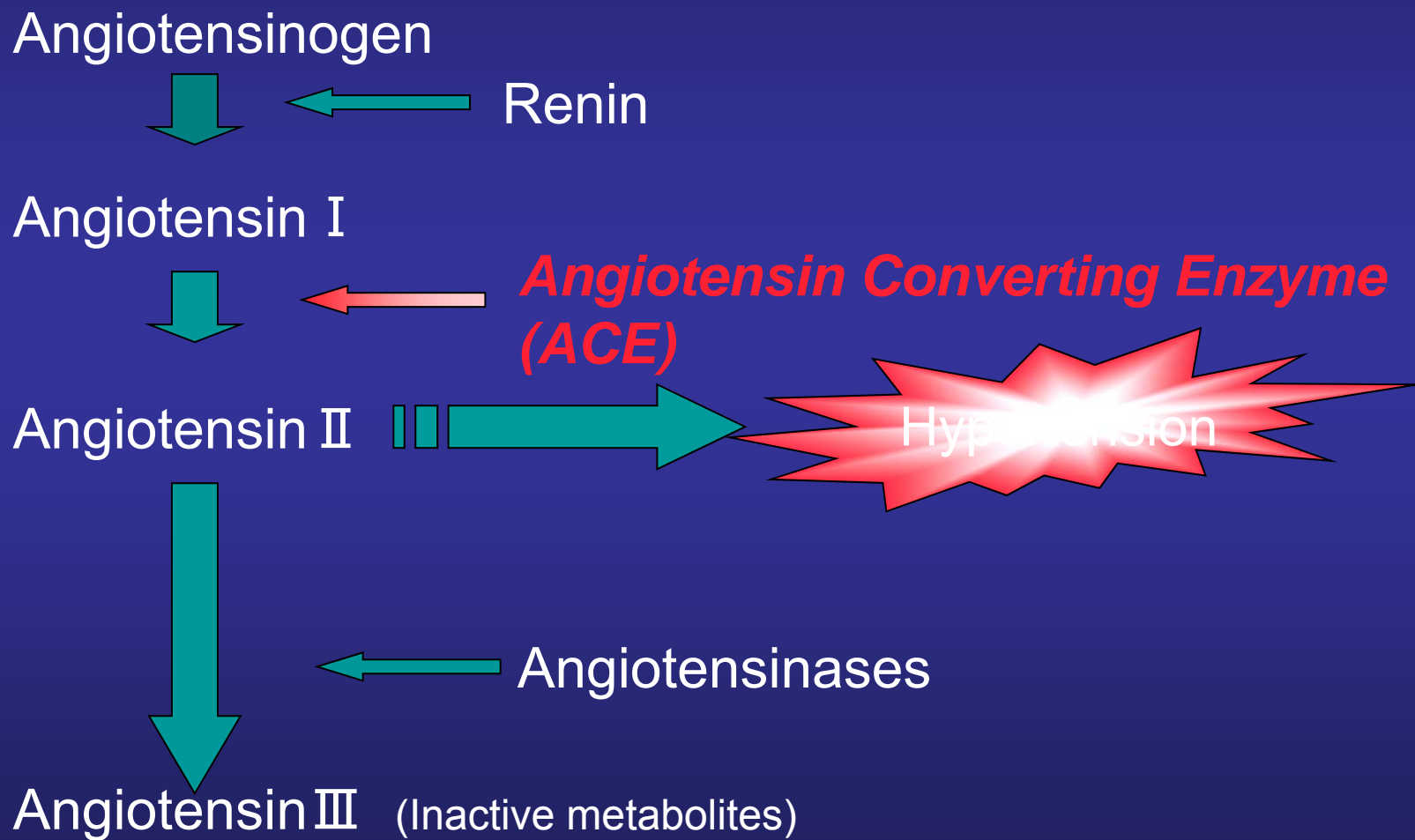
昇圧性アディポサイトカイン
↳ Leptin, TNF- α , etc

血圧

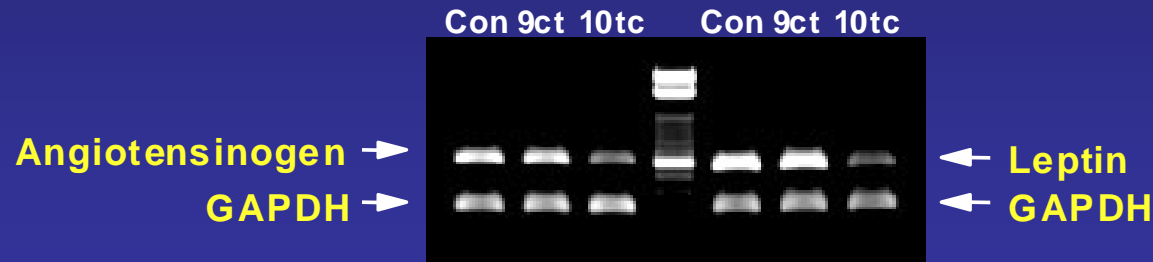
エイコサノイド産生
↳ PGI₂, TXA₂, etc

腎臓へのNa⁺貯留
↳ 体液組成変化

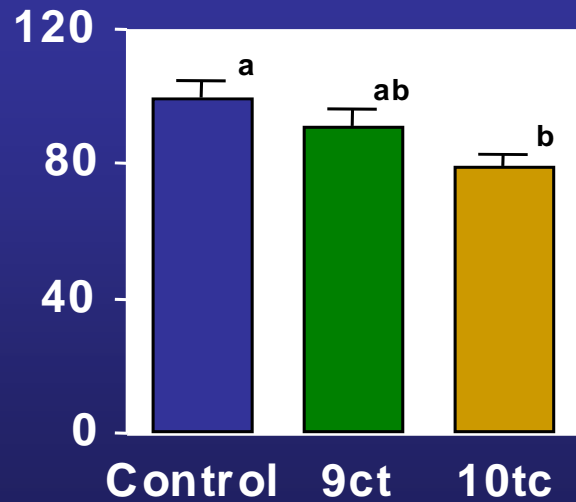
レニン-アンジオテンシン系は血圧を制御する重要な系のひとつである



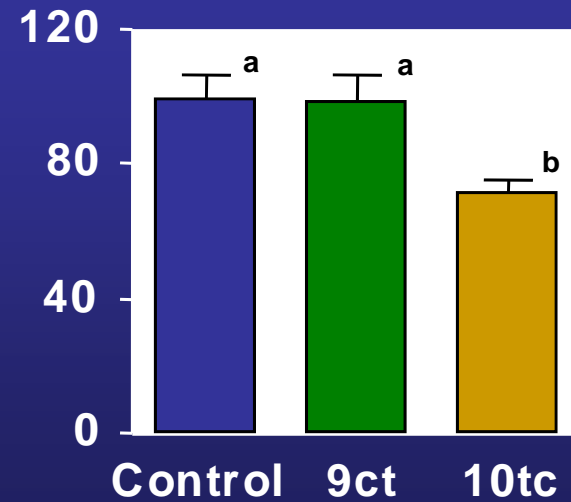
10t,12c-CLA は血圧上昇を誘起する adipocytokine mRNAs の発現を抑制する (OLETF)



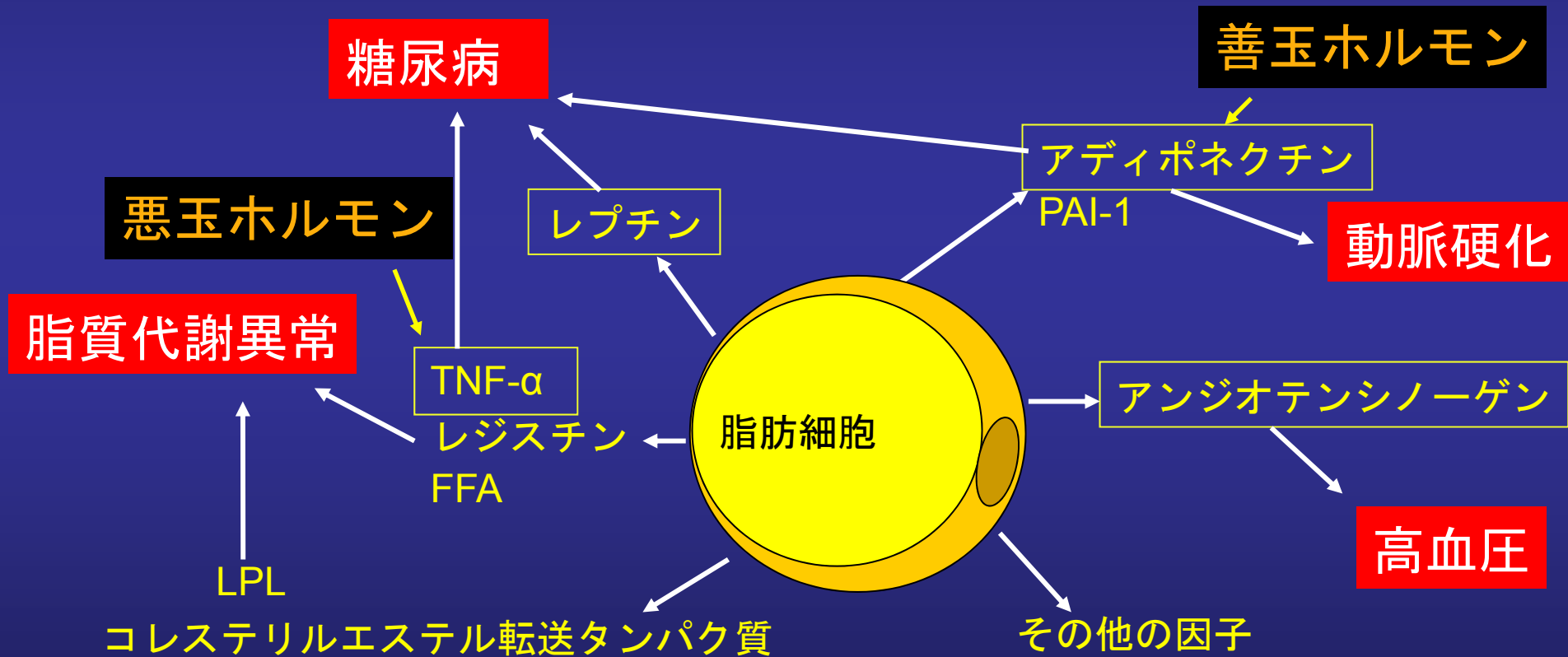
Angiotensinogen
(Arbitrary unit)



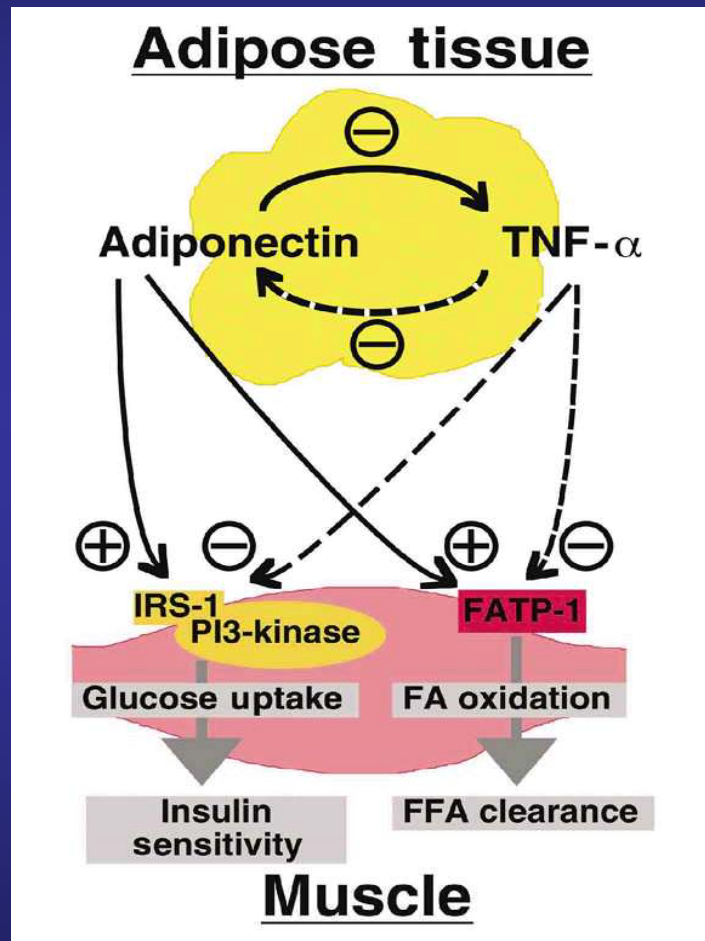
Leptin
(Arbitrary unit)



脂肪細胞は余ったエネルギーの貯蔵庫の役割だけでなく、
種々の善玉および悪玉の生理活性物質を分泌している



アディポネクチン (Adiponectin)

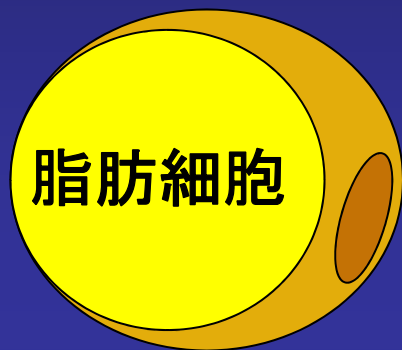


脂肪組織から多量に分泌されるタンパク質の一つ

アディポネクチンは2型糖尿病の原因である、インスリン感受性の低下を改善する

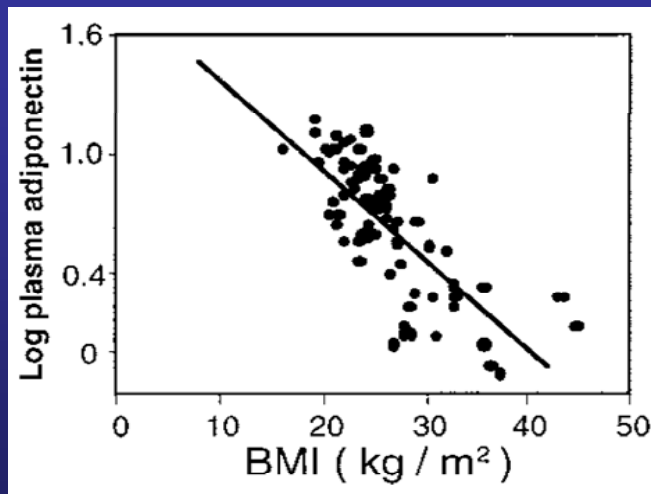
アディポネクチンは肝臓機能保護作用も発揮する

アディポネクチン量は 肥満や糖尿病に伴い減少する

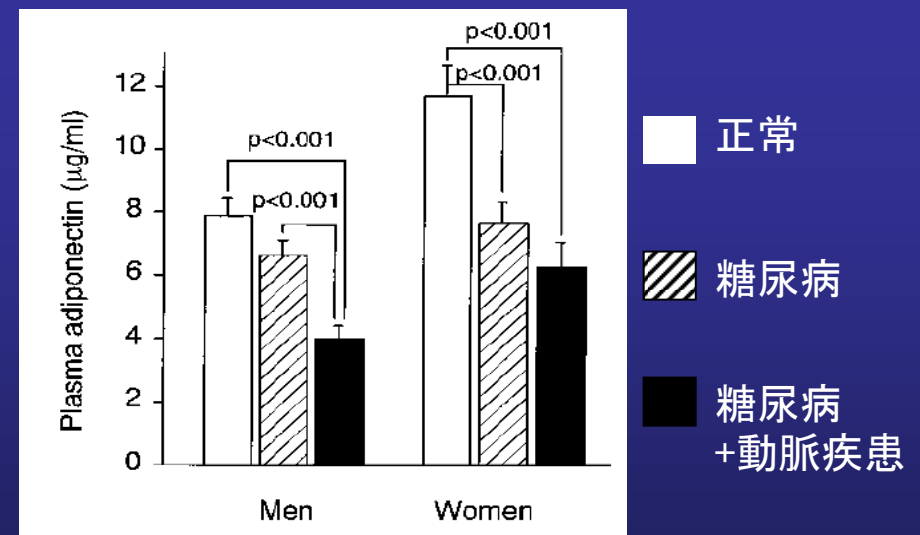


アディポネクチン

脂質代謝改善
抗動脈硬化作用



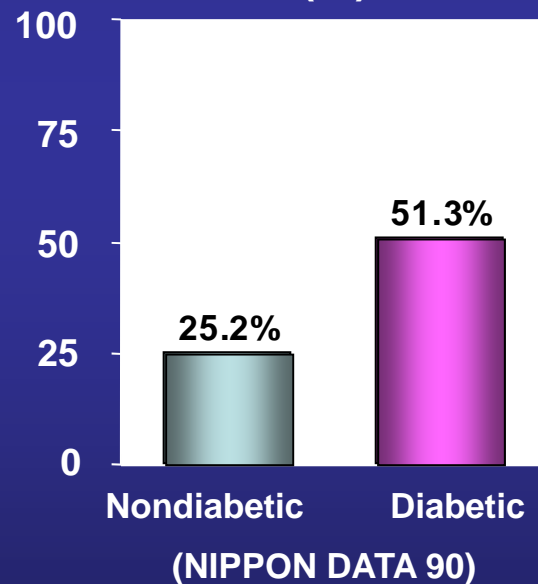
Biochem Biophys Res Commun.
1999; 257, 79-83



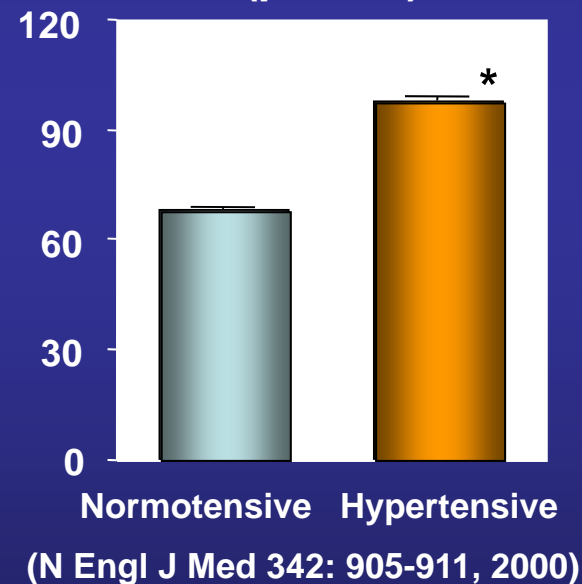
Arterioscler Thromb Vasc Biol.
2000; 20, 1595-9.

ヒトでの高インスリン血症は 高血圧症の危険因子である

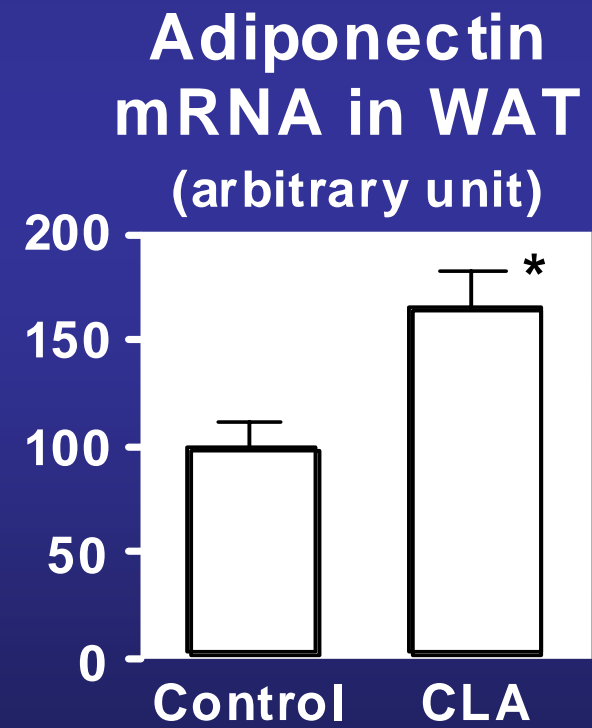
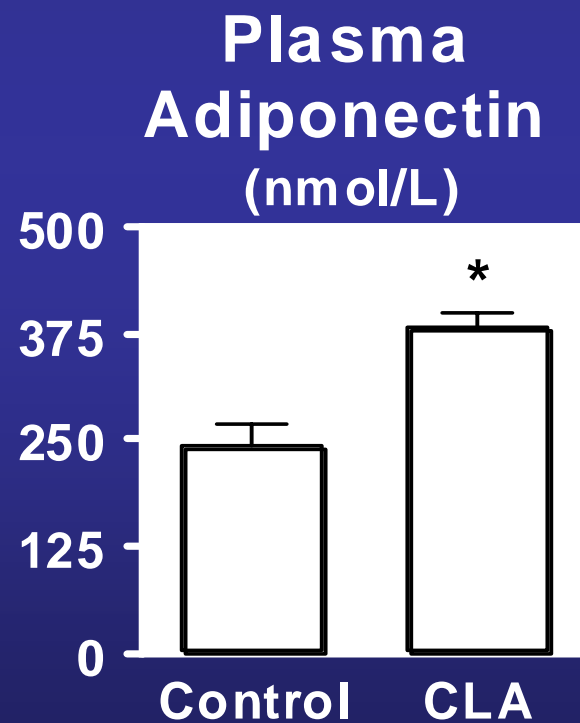
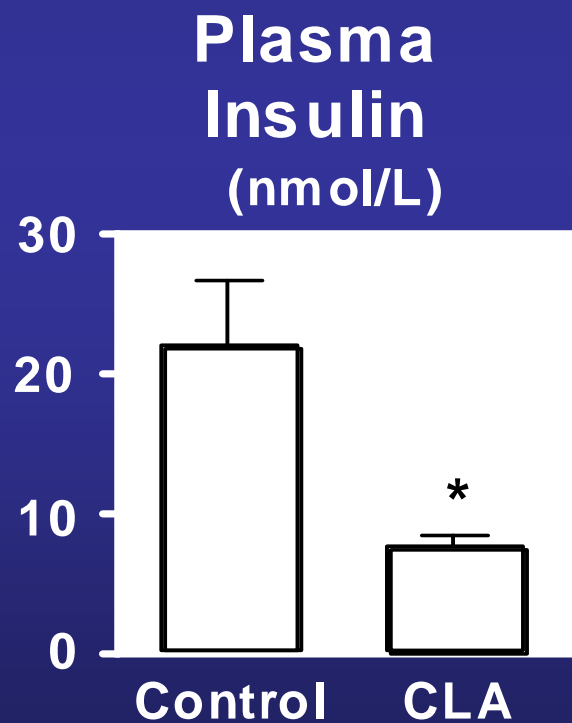
Prevalence of hypertension
(%)



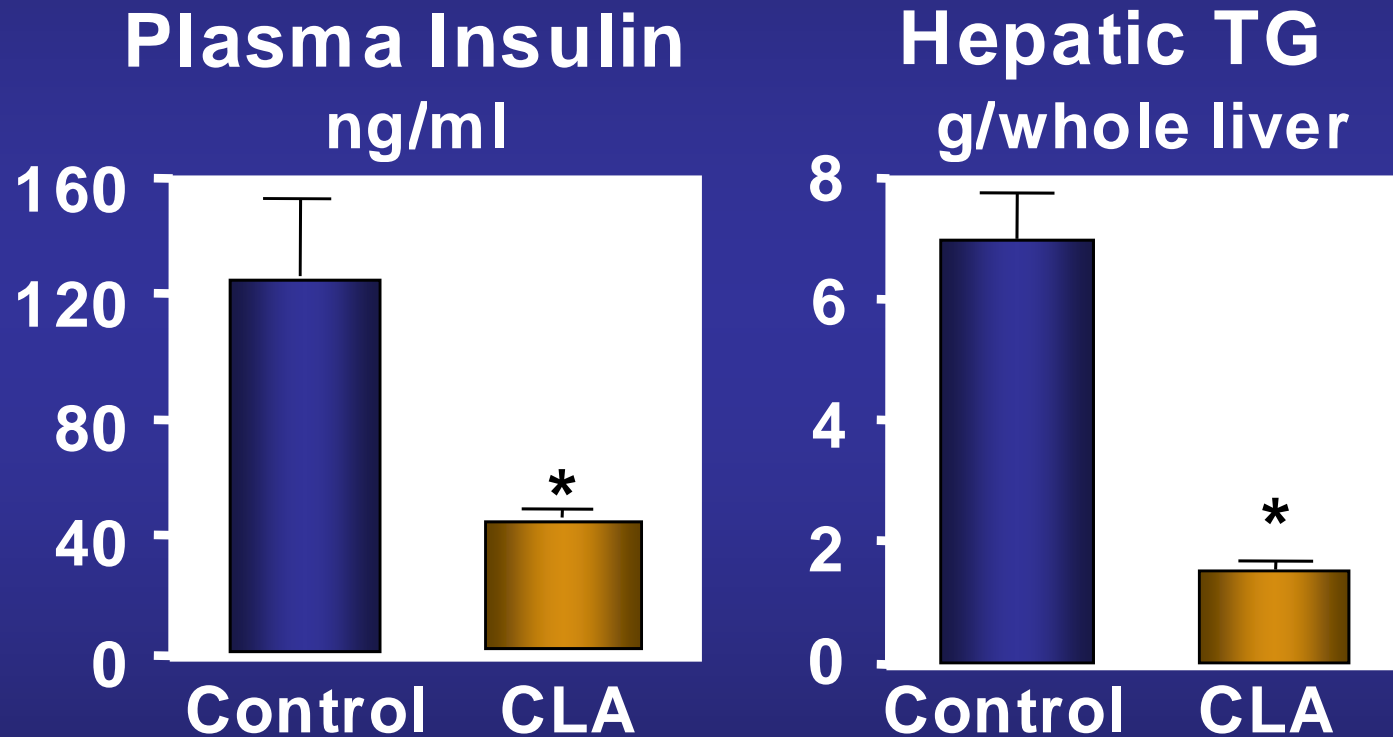
Serum insulin
(pmol/L)



共役リノール酸は血漿アディポネクチン濃度 上昇を介して高インスリン血症を改善する

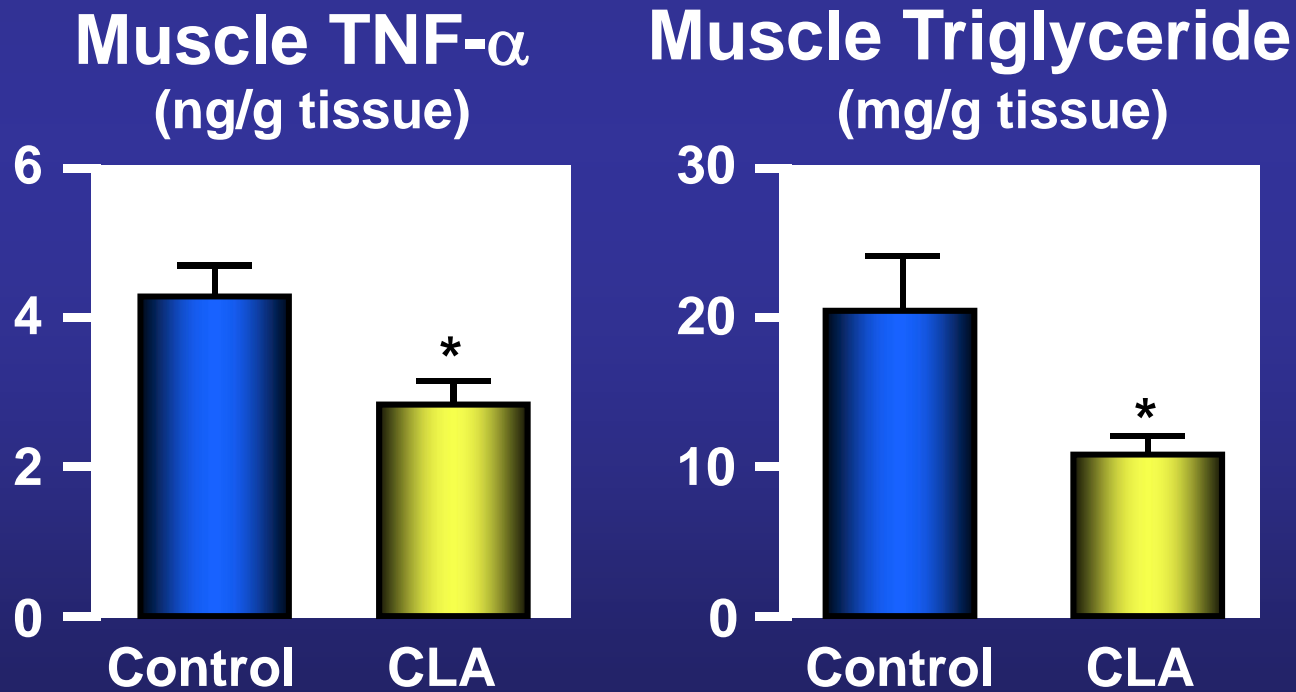


共役リノール酸はZDFラットの 高インスリン血症と脂肪肝を改善する



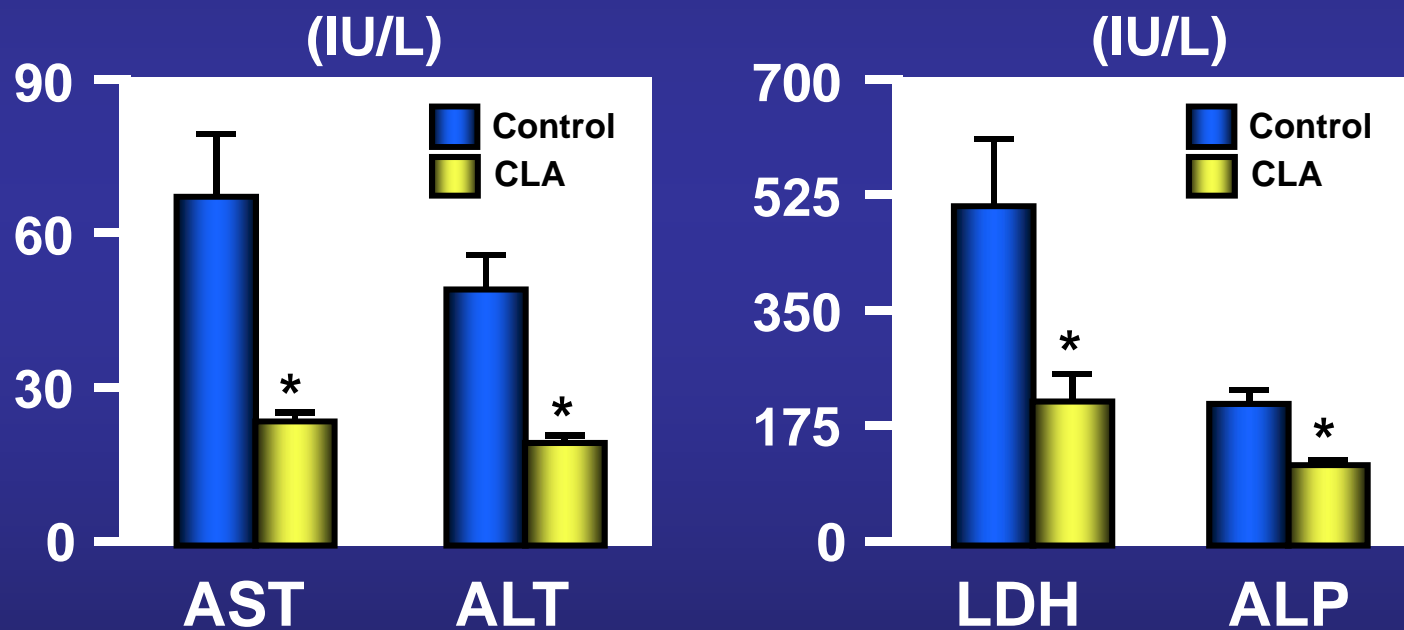
TG: triacylglycerol, * $p < 0.05$

CLA は 骨格筋のTNF- α と TG 濃度を低下する (Zucker (fa/fa) rats)



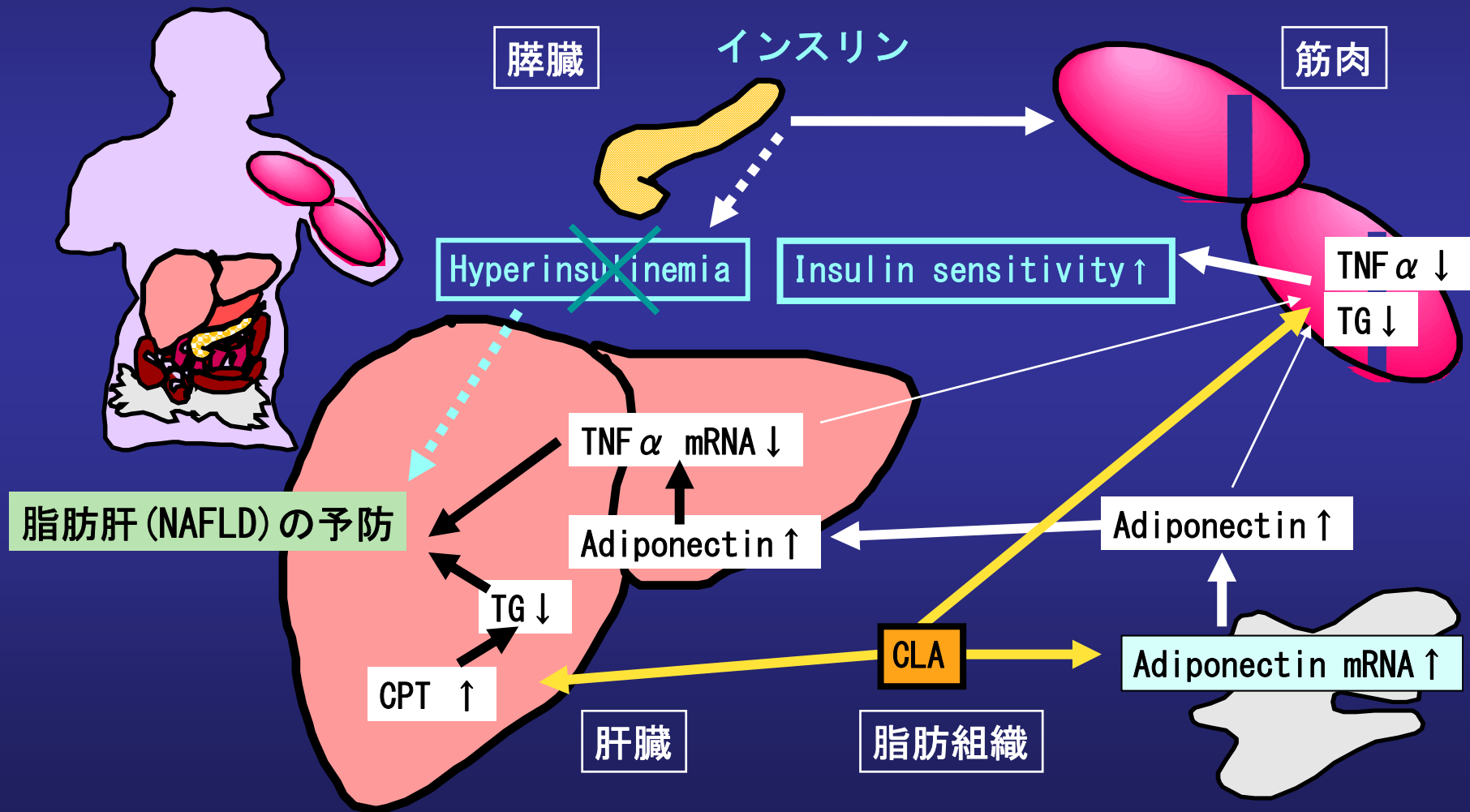
*Significantly different at $p < 0.05$

CLA は肝障害マーカーの血中濃度を減少させる (Zucker (fa/fa))



AST: aspartate aminotransferase (GOT), ALT: alanine aminotransferase (GPT), LDH: lactose dehydorgenase, ALP: alkaline phoshatase, * $p < 0.05$

CLAは高インスリン血症および非アルコール性脂肪肝を改善する



脂肪ホルモンに 強力抗がん作用

東大研究チーム動物実験

健康な脂肪細胞から分泌され動脈硬化の予防効果があるホルモン「アディポネクチン」

「アディポネクチン」に、強力な抗がん作用があることが、北山丈二東京大講師（腫瘍外科）らの研究チームの動物実験で二十七日までに分かった。

内臓脂肪症候群（メタボリックシンドローム）など、太りすぎの人の脂肪細胞からはアディポネクチンが出にくくなることと知られており、脂肪の健康状態そのものが、がんの進行に深くかわっている可能性を示す成果。横浜市で二十八日から始まる日本癌学会で発

表する。

北山講師らは、胃がん患者では、がんが進行するほど血液中のアディポネクチン濃度が低くなるのに着目。アディポネクチンが人の胃、大腸、乳がん細胞の表面に取り付くと、抗がん剤並みの細胞死を引き起こすことを突き止めた。

さらに、マウスに移植した人の胃がん組織に、健康な人の血中と同じ濃度のアディポネクチンを注射したところ、注射しなかった場合に比

べ、がん細胞の増殖が十分の一度に抑えられた。

高脂肪食などで脂肪細胞が肥大するとアディポネクチンが出にくくなり、太った人の血中濃度は、健康な人の五分の一から六分の一になることが知られている。

北山講師は「肥満解消は生活習慣病だけでなく、がん予防にも役立つかもしれない。将来はアディポネクチンを薬として使う道も開けそうだ」と話している。

アディポネクチンは
ガン予防にも有効