

「共役リノール酸研究の新展開：抗肥満と高血圧抑制作用」

柳田晃良、
永尾晃治、井上奈穂、王玉明
(佐賀大学農学部生命機能科学科)

(1) はじめに

食生活や生活スタイルの乱れが原因で発症する生活習慣病（癌、高脂血症、動脈硬化、糖尿病、高血圧）は日本を含め先進工業国における死亡原因の約半数を占め、今や医学領域のみならず社会経済的にも最も重要な課題となっている。この生活習慣病の原因ならびに発生病理については、その3～6割が過食・運動不足などの生活習慣を基盤とした肥満、特に内臓脂肪の蓄積に起因している。その発症予防には、食事への機能性成分の導入が有効であると考えられているが、とくに食事脂肪の量や脂肪酸の質が大きな影響を及ぼすことが知られている。共役リノール酸（CLA）は健康効果をもつ機能性脂質であり、その有効利用が期待されている。本稿ではCLAの抗肥満作用と高血圧予防作用を中心に紹介する。

(2) 共役リノール酸の体脂肪低下作用

我々は、肥満モデル動物を用いてCLAが高脂血症、高インスリン血症、高血圧などの肥満誘発性病態発症に及ぼす影響をこれまで検討してきた。ヒト肝臓由来細胞HepG2を用いた実験系で、10t,12c-CLAがアポB100含有脂質分泌抑制作用を示すことを1999年に初めて見出した。次に、肥満モデルOLETFラットの高脂血症発症と内臓脂肪蓄積をCLAが抑制できることを報告し、さらに10t,12c-CLA異性体はその活性本体であることを明らかにした。その作用機序としては、肝臓における脂肪酸合成系の抑制と脂肪酸酸化系の亢進が酵素活性と転写レベルの両方で確認され、その制御機構には脂質代謝関連核内転写因子SREBP-1の関与が示唆された。またラットの呼気ガス測定により、10t,12c-CLA異性体による特異的なエネルギー代謝亢進作用も明らかにした。

(3) 共役リノール酸の高血圧予防効果

肥満度の上昇はインスリン抵抗性や高血圧などの病態を惹起することが知られている。そこでOLETFラットにおける肥満誘発性高血圧発症に対する影響を検討したところ、CLAが病態発症を抑制することを見出した。さらにその生理活性は10トランス12シス型の異性体に特異的なものであることも明らかにした。その作用機序としては、内臓脂肪組織中の昇圧性アディポサイトカイン（アンジオテンシノーゲン、レプチン）の産生を転写レベルで特異的に抑制するためであると考えられた（BBRC 2003;306:134）。その後、他の肥満・糖尿病モデル動物（Zuckerラット）を用いた実験においても、CLAの血圧上昇抑制作用が確認された。その作用機序としては、インスリン感受性に関与するアディポサイトカインであるアディポネクチンの遺伝子発現および血中濃度の上昇を介して、Zuckerラットの高インスリン血症を改善することが一因であると考えられた（BBRC 2003;310:562）。さらに、本態性高血圧モデルラットであるSHRにおいて、CLA摂取がアディポネクチンの産生亢進を介して病態発症を抑制することも明らかにした（BBRC 2004;323:679）。また、Zuckerラットにおける血中アディポネクチン濃度の上昇は、肝臓へのアディポネクチンの取り込みを亢進し、非アルコール性肝臓障害の発症を抑制できることも示された（J. Nutr. 2005;135:9）。

(4) 共役リノール酸の安全性

CLAの食品としての安全性について、マウスにおける脂肪萎縮症様病態の誘発が問題視されているが、食餌脂肪当たりにおけるCLA含量を減らすことで改善できることが示されており、マウスの高応答性が引き起こす特異的反応であろうと考えられている。またヒトにおいては、これまでの殆どの研究において危険性がないことが示されてきたが、Vessbyらの研究において、血中インスリン濃度上昇がヒトでも誘発される可能性が指摘されている。ただ彼らのグループの臨床試験の中には、血中インスリン濃度の上昇なしに抗肥満作用を示したという報告もあるため、試験条件や被験者の病理背景による副作用惹起の可能性について再検討が求められている。