

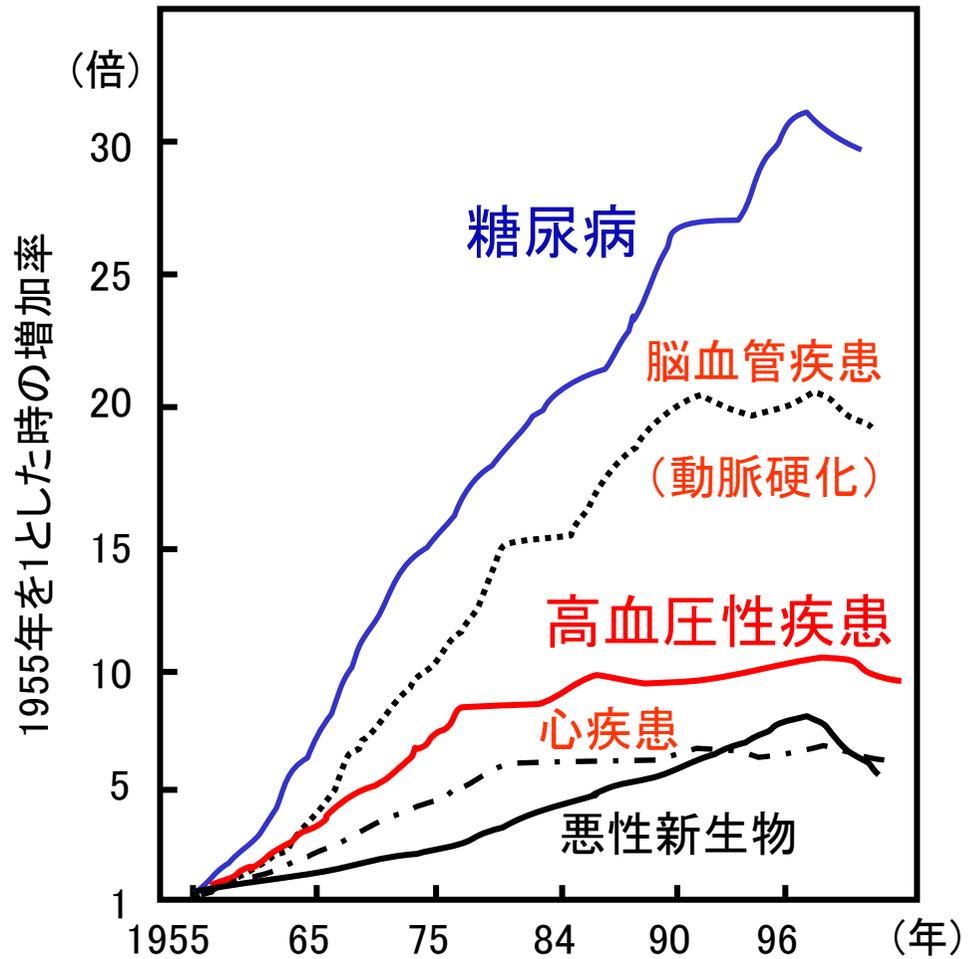
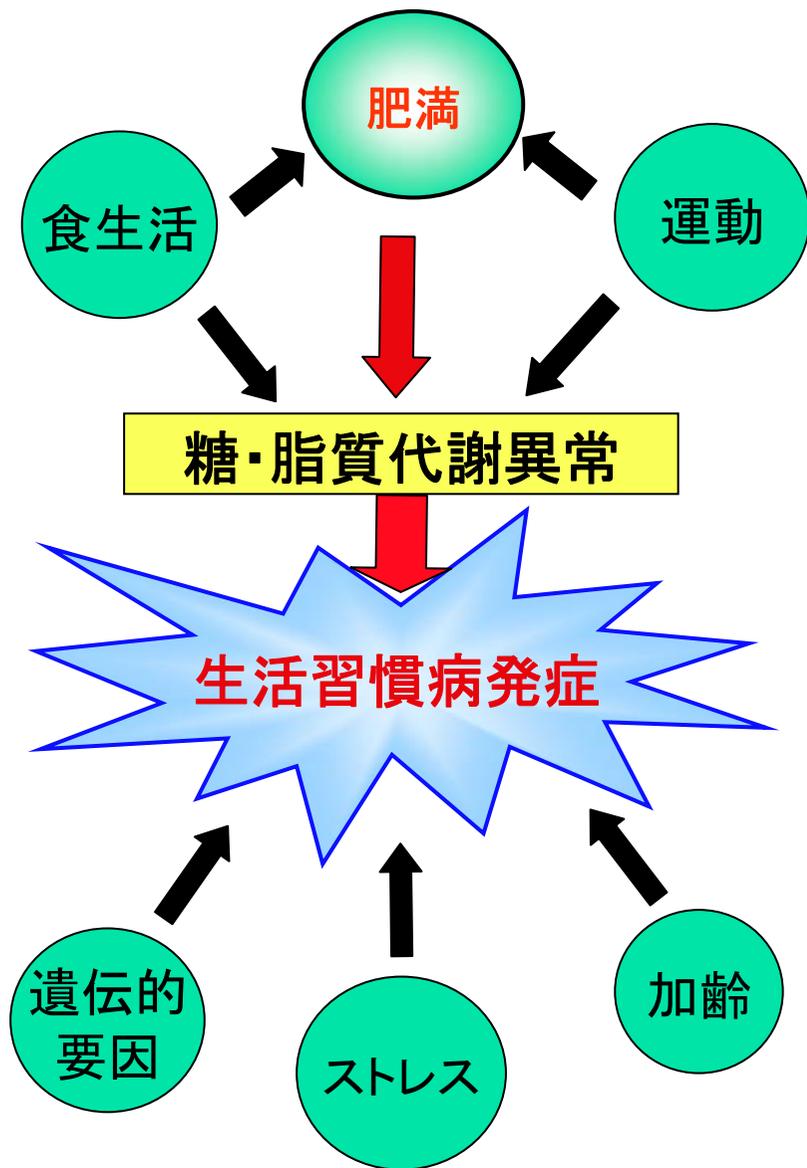
カレースパイス・フェヌグreekの 糖尿病・メタボリックシンドロームに 対する機能性

京大院 農 食品生物学

植村卓 後藤剛 康敏淑 溝口典子
高橋信之 河田照雄

ハウス食品 ソマテックセンター

中野雄喜 正野仁慈 星野彰平
柘植信昭 鳴神寿彦



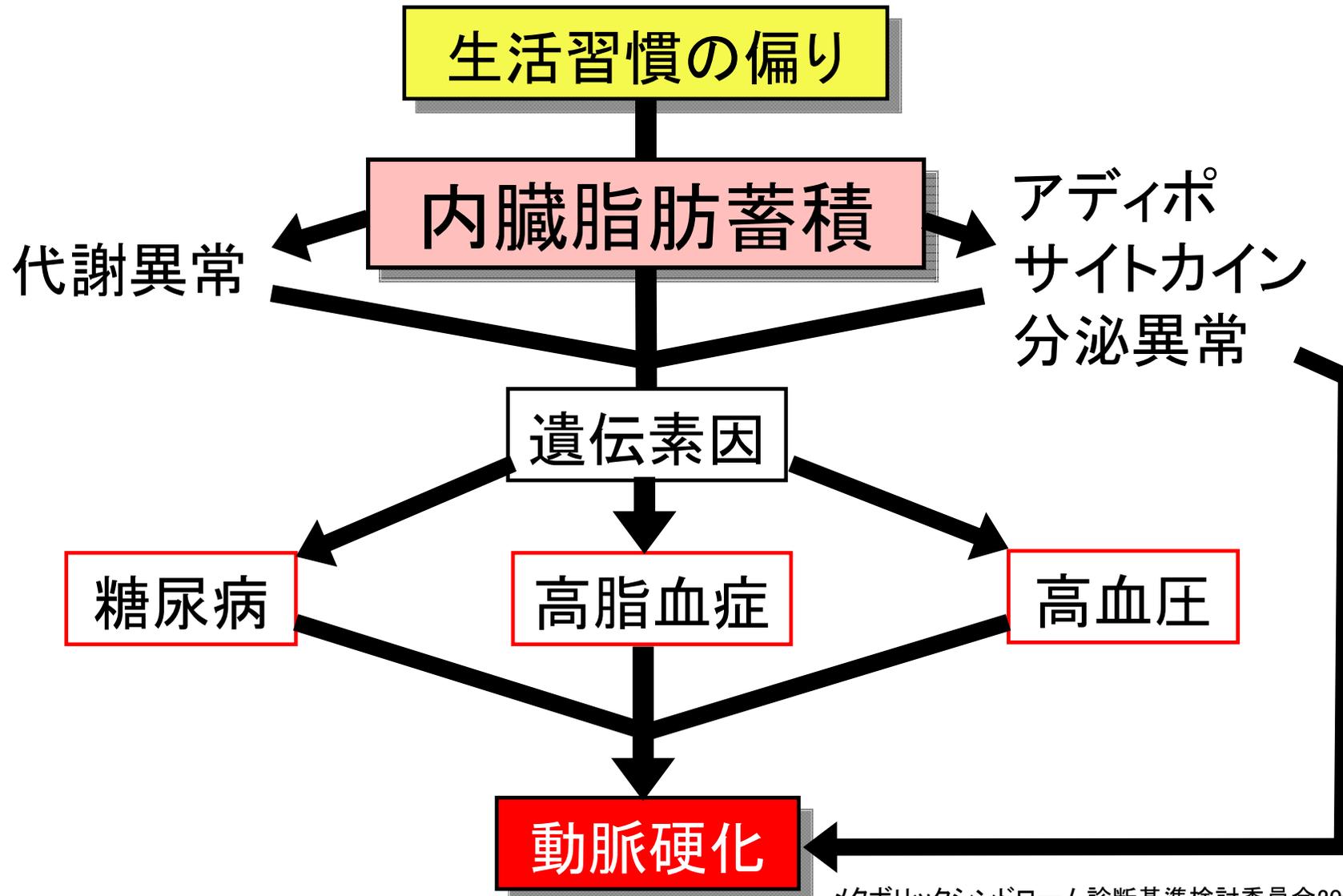
入院外来を合わせた疾病別受療率の推移
(厚生労働省・患者調査より)

メタボリックシンドロームの定義

内臓脂肪の蓄積と、それを基盤にしたインスリン抵抗性および糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧を複数合併するマルチプルリスクファクター症候群で、動脈硬化になりやすい病態。

メタボリックシンドローム

耐糖能異常, 高脂血症, 高血圧を合併する動脈硬化易発症状態
世界の全死亡のうち30%までが心血管疾患に起因(WHO World Health Report, 2002.10.)



メタボリックシンドロームの診断基準

腹腔内脂肪蓄積	
ウエスト周囲径	男性 ≥ 85 cm 女性 ≥ 90 cm
(内臓脂肪面積 男女とも ≥ 100 cm ² に相当)	
上記に加え以下のうち2項目以上	
高トリグリセライド血症	≥ 150 mg/dl
かつ/または	
低HDLコレステロール血症	< 40 mg/dl (男女とも)
収縮期血圧	≥ 130 mmHg
かつ/または	
拡張期血圧	≥ 85 mmHg
空腹時高血糖	≥ 110 mg/dl

肥満とは

■脂肪組織が過剰に蓄積した状態

■科学的判定法：

体格指数 (BMI) = 体重kg / (身長m)²

肥満； BMI 25以上

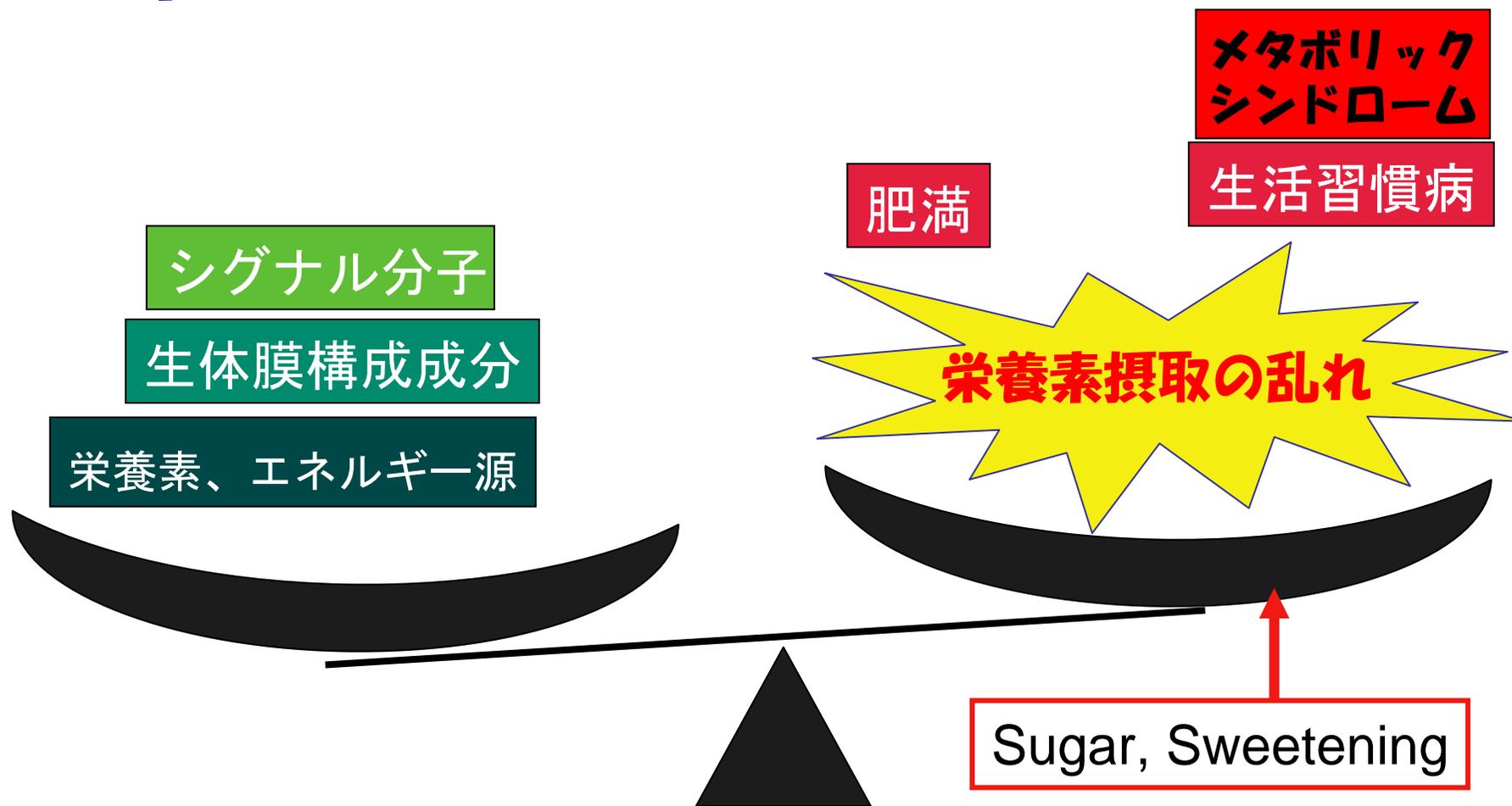
普通体重； BMI 18.5～25

■肥満者は全世界で12億人、飢餓人口と並ぶ
(世界情勢2000)

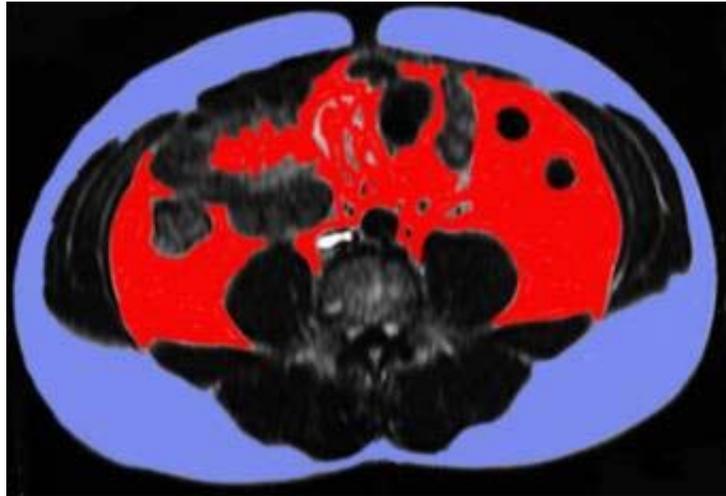
■人類の進化過程での「飢え」に対する適応体質：
エネルギー備蓄に適応した儉約遺伝子の出現

■社会的背景の変化：経済状況、ライフスタイル等

なぜ脂肪を摂取すると肥満・生活習慣病を来たしやすいのか



内臓脂肪型肥満による病気のリスク



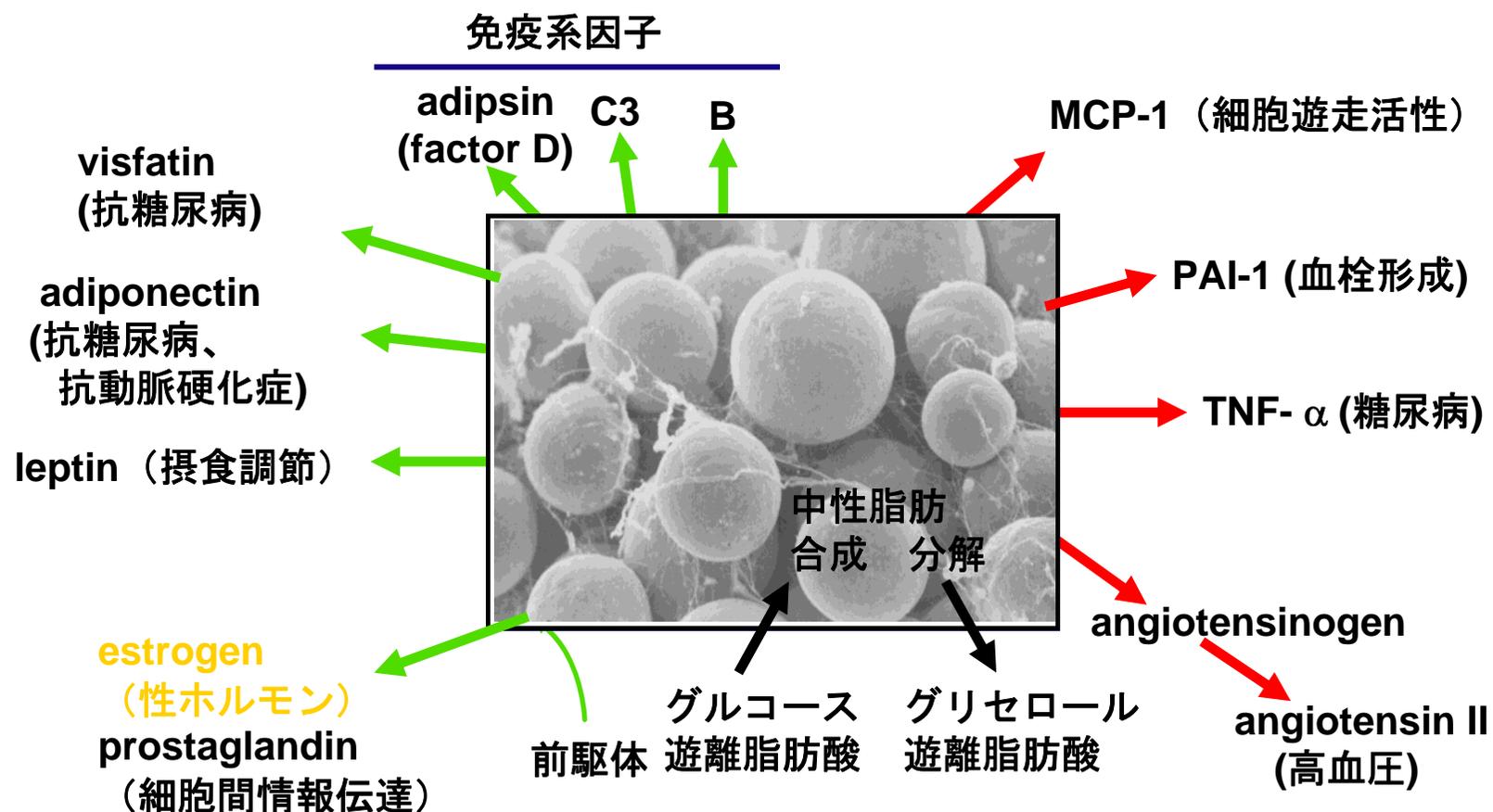
- 糖尿病 . . . 5倍
- 動脈硬化 . . . 6倍
- 高血圧 . . . 3.5倍
- 不妊症 . . . 3倍
- 痛風 . . . 2.5倍
- 心臓病 . . . 2倍
- 関節疾患 . . . 1.5倍

その他、高脂血症、脳梗塞、睡眠時無呼吸症候群、脂肪肝、膵炎など。
また、癌（大腸癌、胆嚢癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌など）も肥満者に多い。

内臓脂肪型肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症の条件が揃っている場合、
動脈硬化の発症率は 35倍にも高まる（メタボリックシンドローム）

内分泌器官としての脂肪組織

サイトカイン・ケモカイン・脂溶性ホルモンの産生

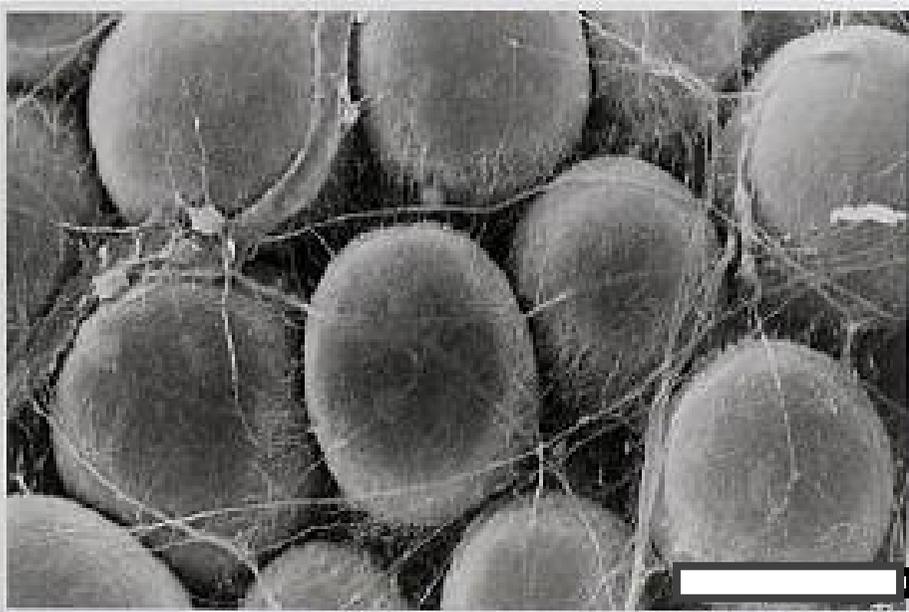


緑色の矢印の物質は善玉、一方赤色の矢印は悪玉として作用しやすい。

白色脂肪細胞の形態

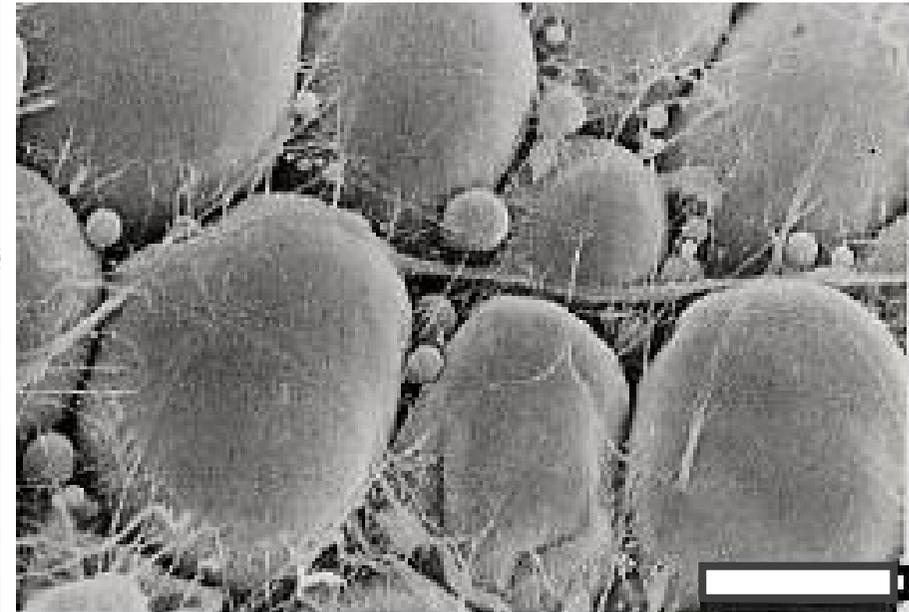
正常体重者：BMI 22

肥満者：BMI 34



100 μ m

直径：70～90 μ m



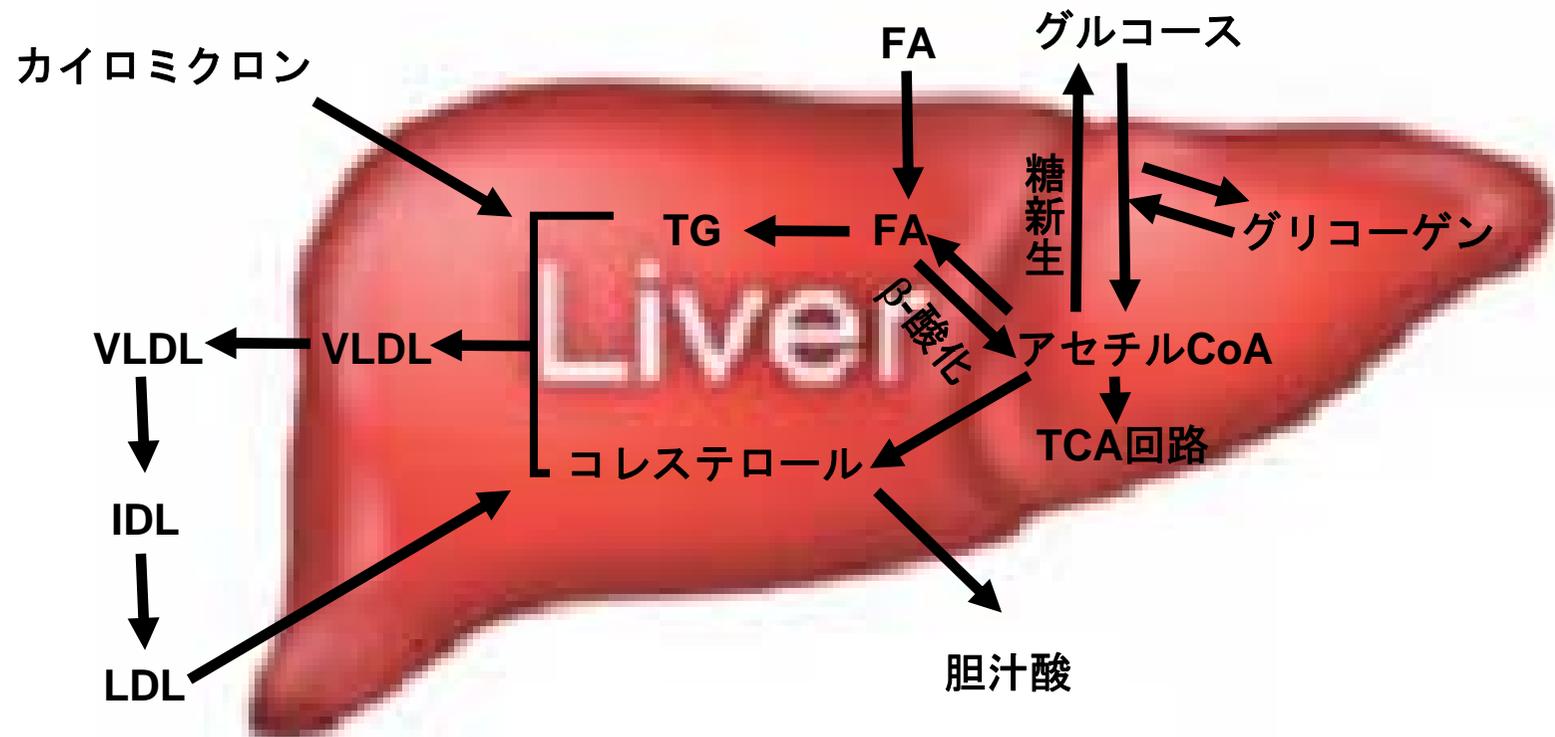
100 μ m

直径：100～140 μ m

- ・よい肥満 わるい肥満
- ・よい脂肪細胞 わるい脂肪細胞

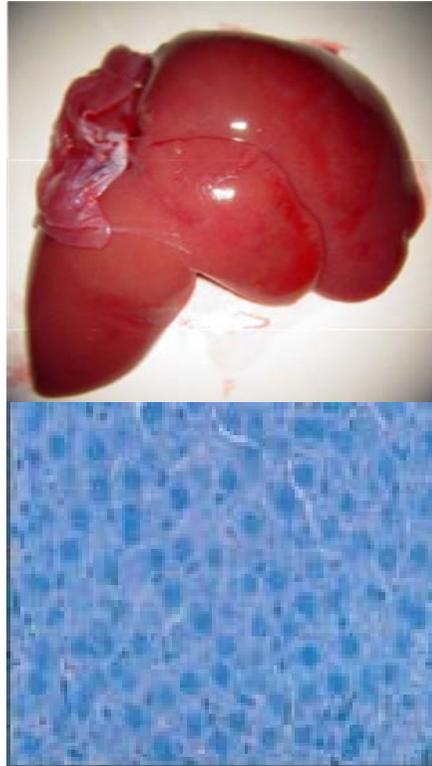
佐賀大医学部 杉原甫名誉教授提供

糖・脂質代謝における 肝臓の機能

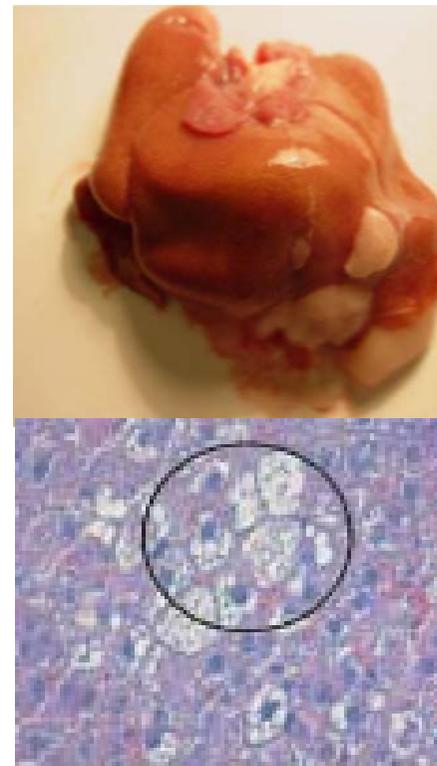


肝臓の形態

正常な肝臓



脂肪肝

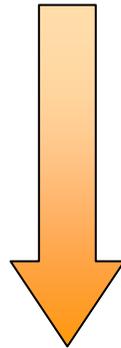


脂肪肝：肝臓内の中性脂肪が、「10%以上になった状態」、
「100個の肝細胞中に30%以上の脂肪空胞が認められる場合」

高脂血症と合併して発症することが多い。

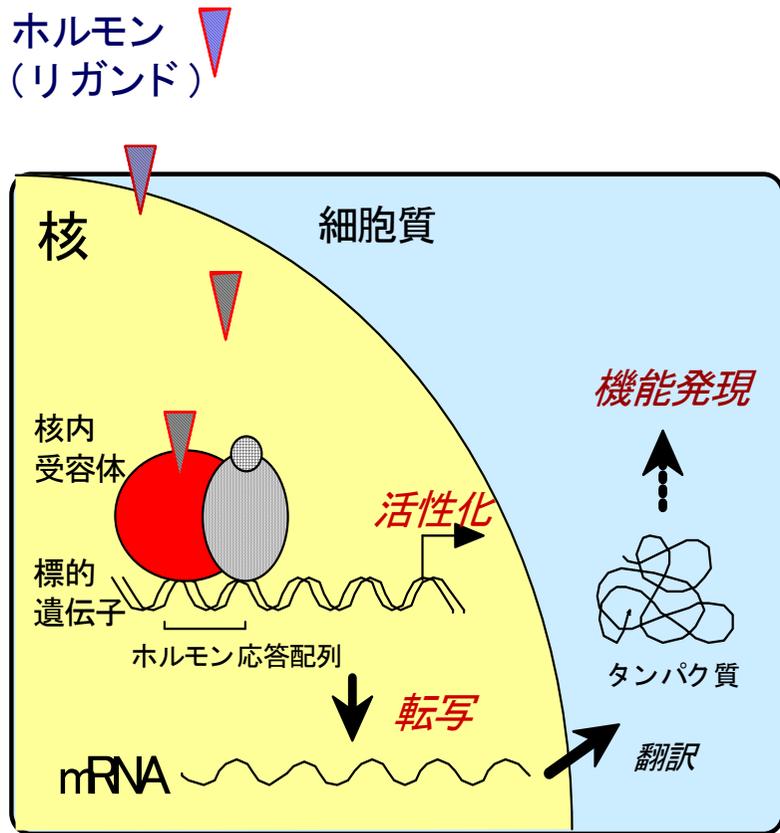
高脂血症患者(日本)は約**2,200万人**、脂肪肝患者は約**3,000万人**

生活習慣病・メタボリック
シンドロームの予防・改善の鍵：
糖・脂質代謝の制御

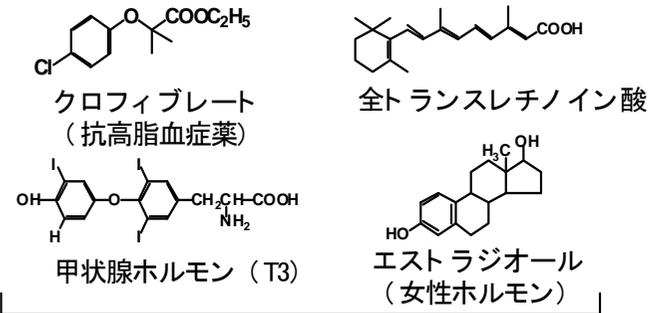


遺伝子発現のコントロール

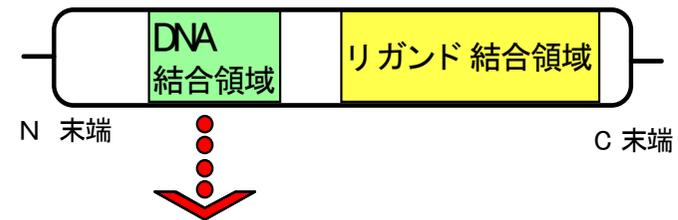
ホルモン作用のメカニズムと核内受容体 (受容体型転写因子)



ホルモン作用を有するリガンド

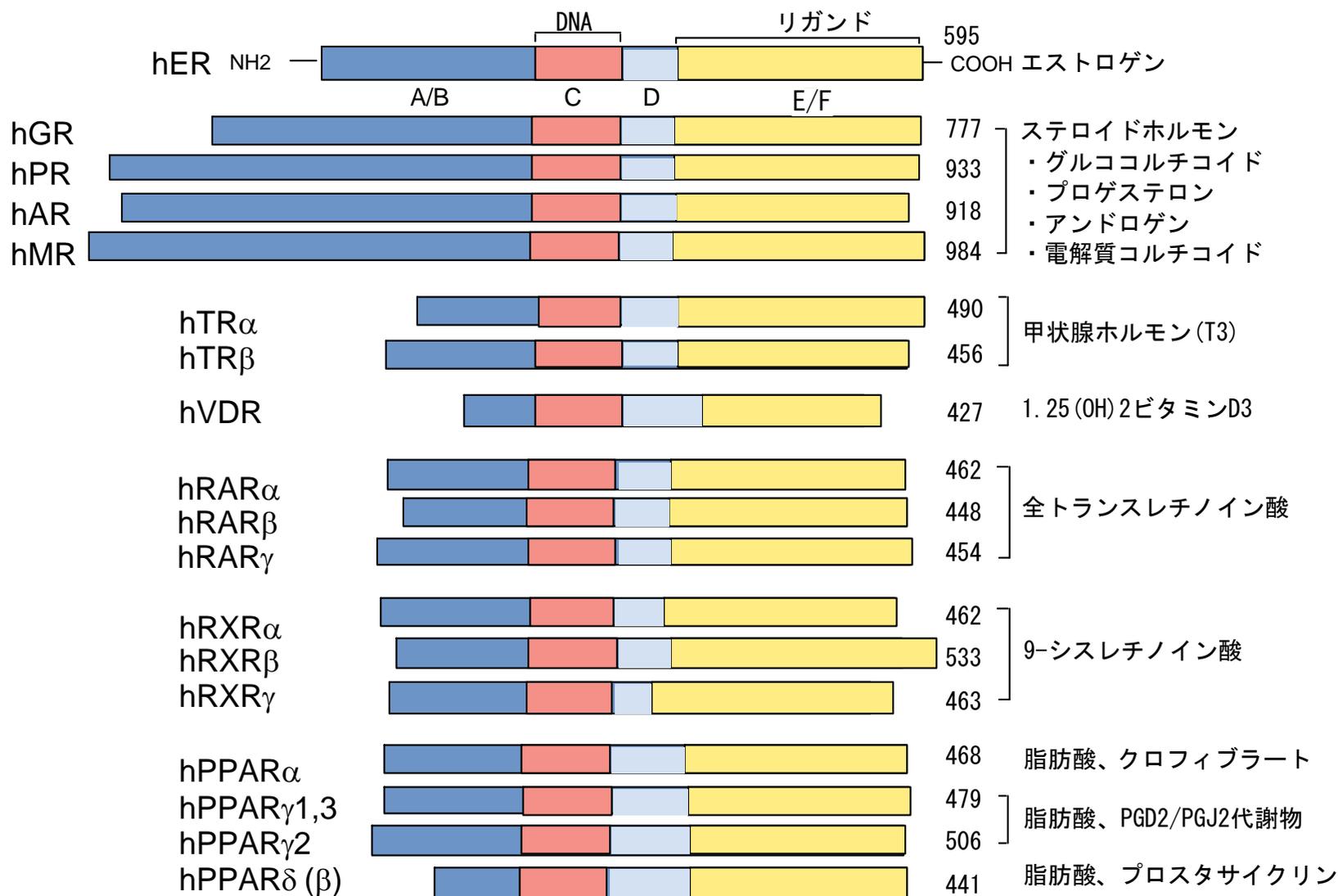


核内受容体の構造

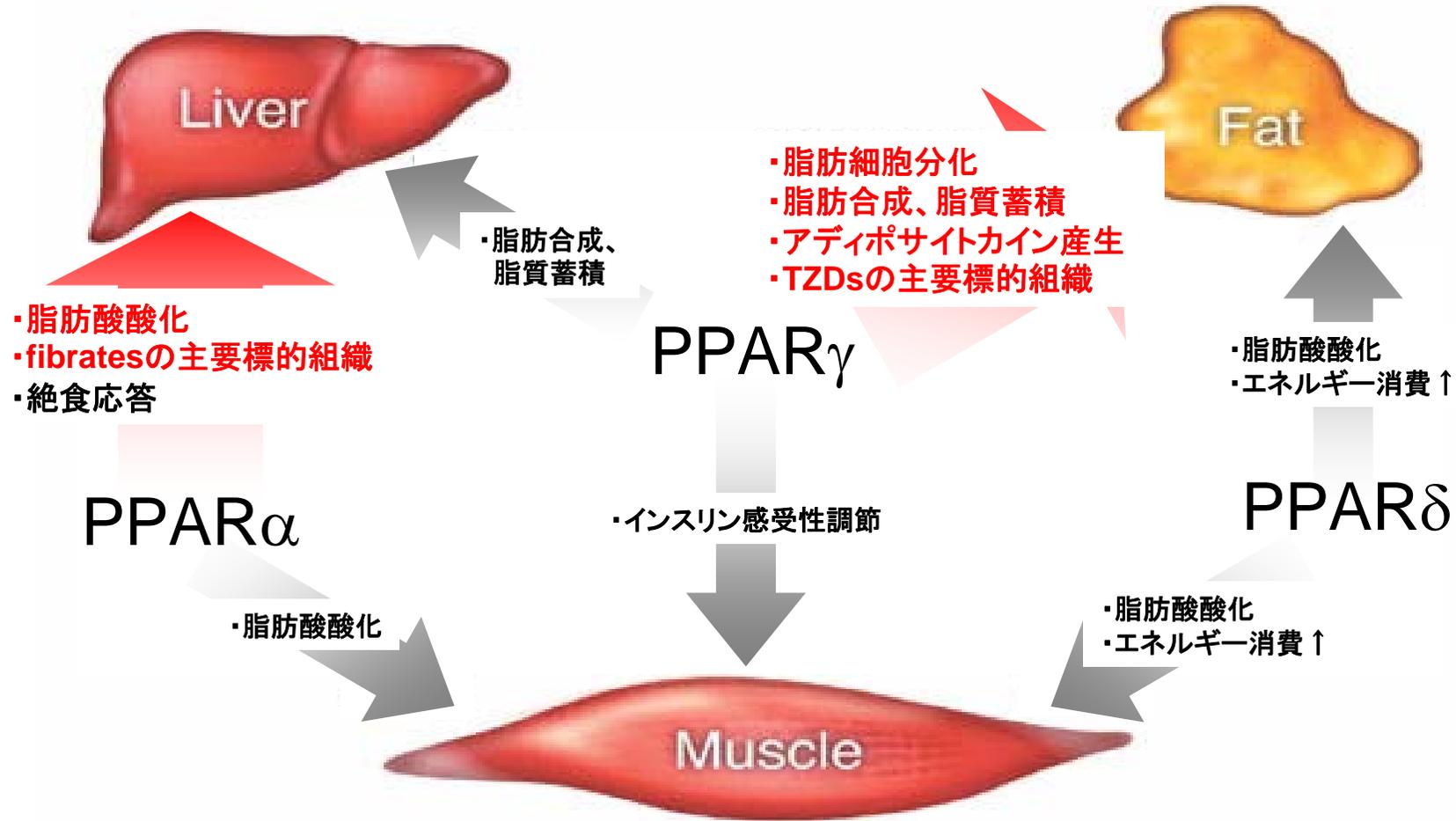


ホルモン応答配列 (標的遺伝子内)

核内受容体スーパーファミリー

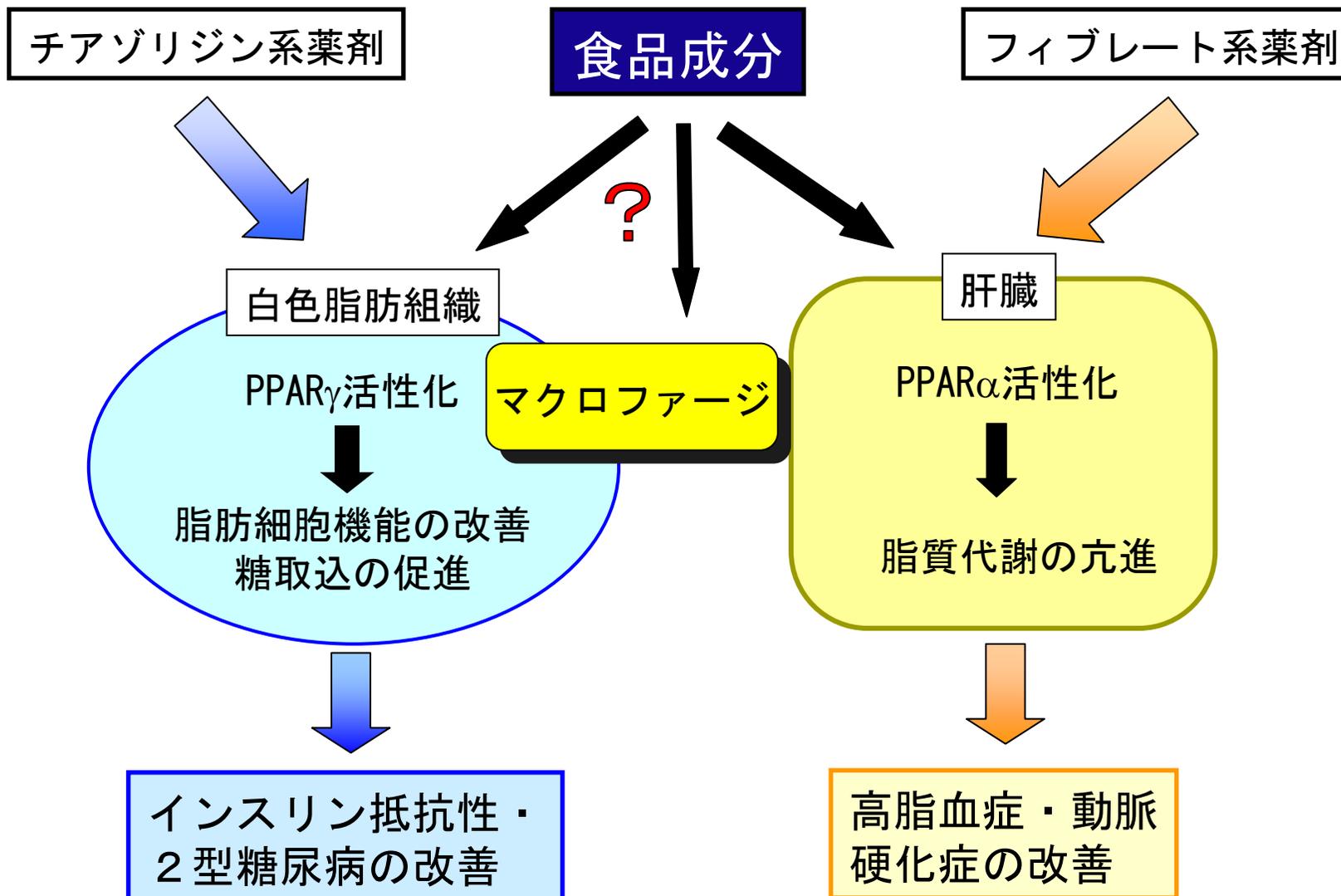


PPARsは生体の糖・脂質代謝調節において中心的な役割を担っている



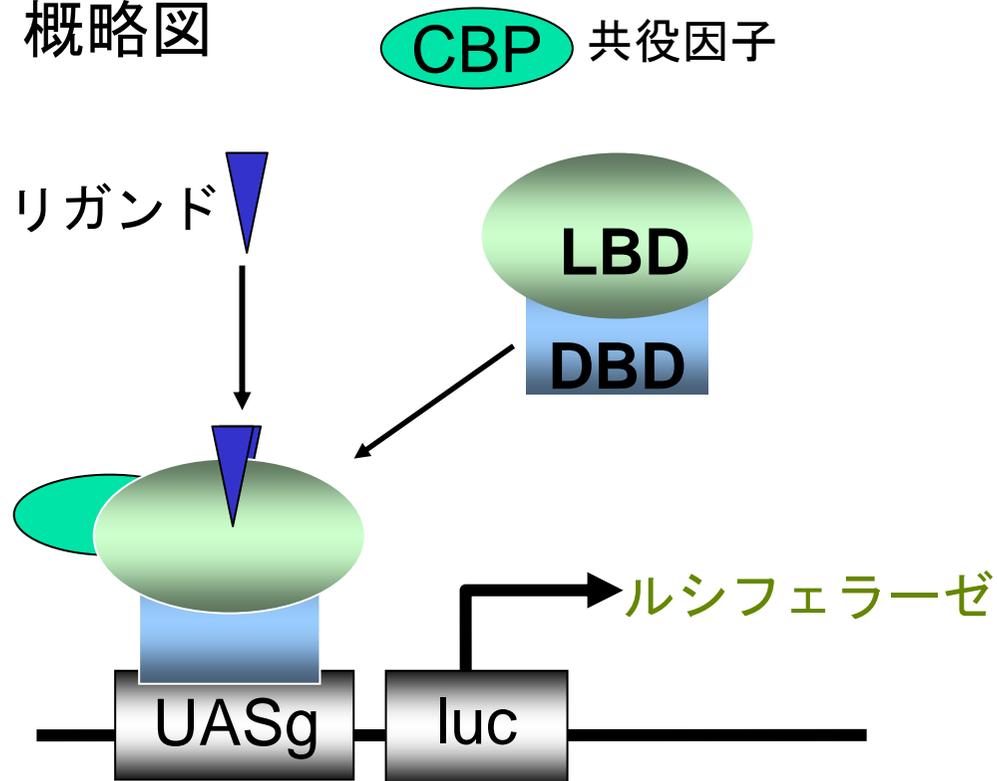
PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor
TZDs: thiazolidinediones

生活習慣病とPPARsリガンド



ルシフェラーゼレポーターアッセイ

概略図



LBD: リガンド結合ドメイン (ヒト由来)
DBD: DNA結合ドメイン (酵母由来)
UASg: DNA結合ドメイン応答配列
luc: ルシフェラーゼ
CBP: CREB protein

実験操作

CV-1細胞を
80%コンフレントまで培養

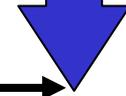
リポフェクション法
によりプラスミドを
トランスフェクション

リガンド候補物質を添加

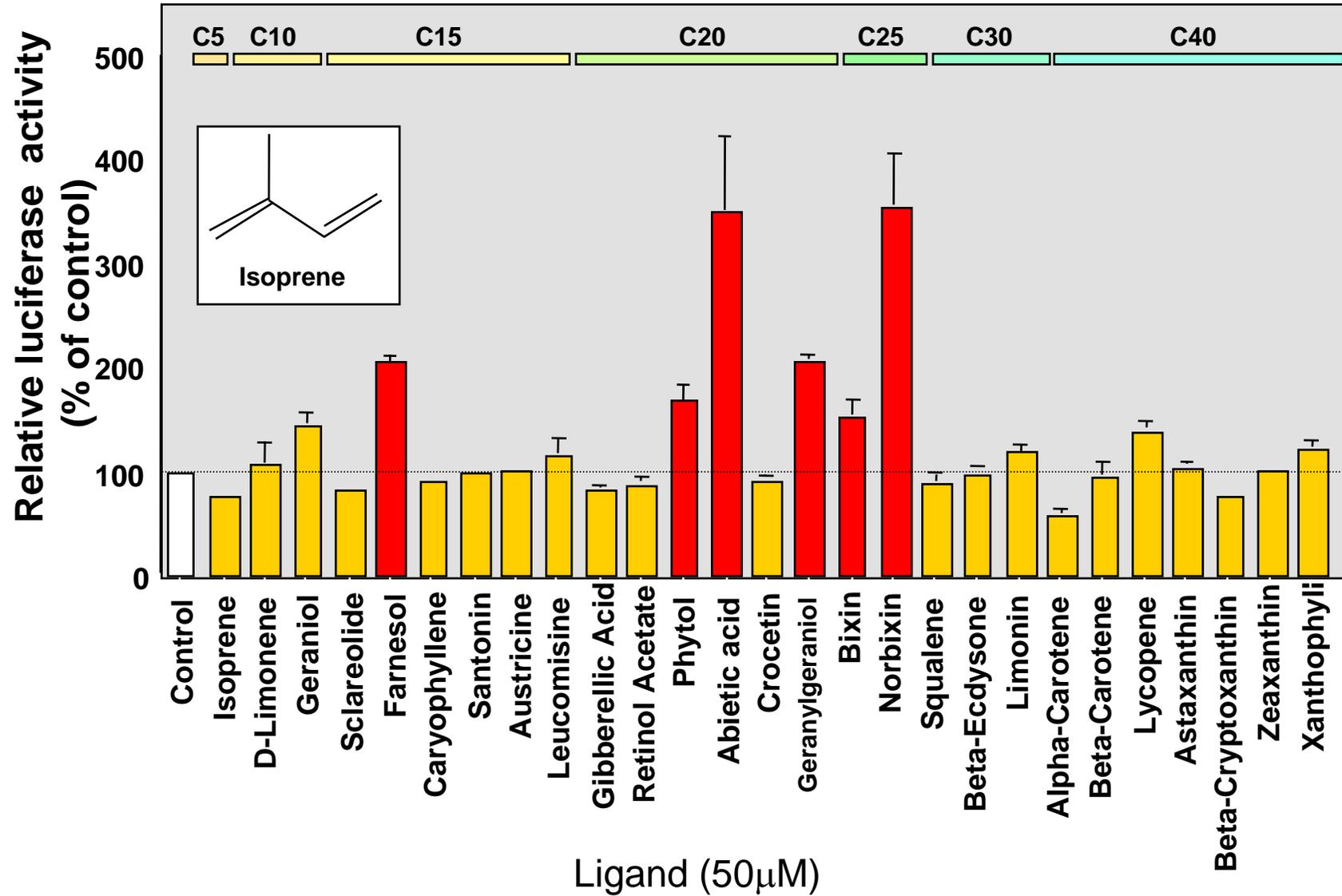
ルシフェラーゼ
活性を測定

24時間

24時間



新規PPAR γ リガンドのスクリーニング



SREBP・LXRは脂質代謝調節において 中心的な役割を担っている

SREBP (Sterol Regulatory Element-binding Protein)

脂質合成転写因子
細胞内コレステロール量により転写活性が制御

SREBP-1 脂肪酸・トリグリセリド合成
標的遺伝子: ACC, FAS, SCD-1, GPATなど

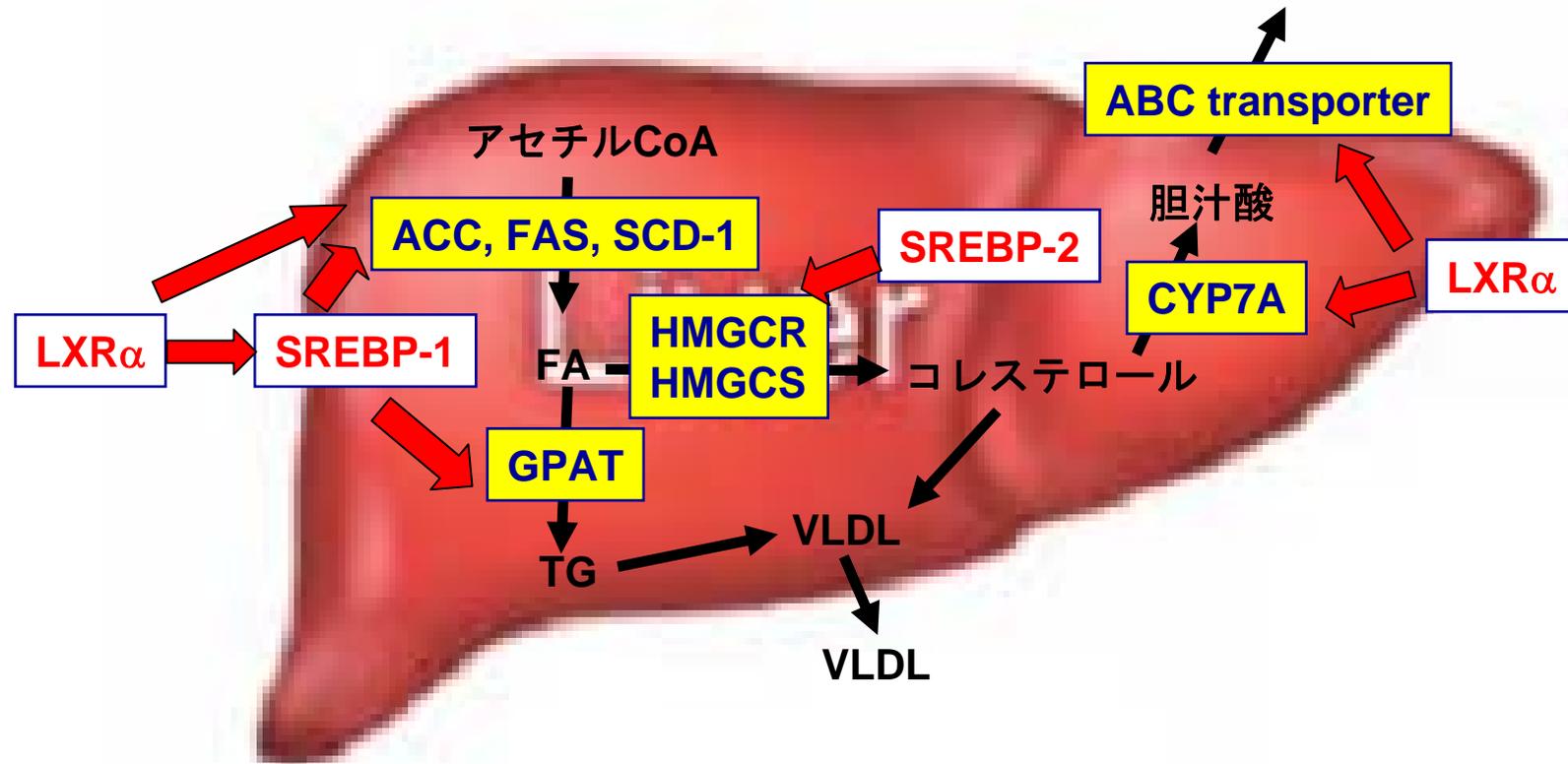
SREBP-2 コレステロール合成
標的遺伝子: HMG-CoA reductase, HMGCoA synthase など

LXR (Liver X receptor)

核内受容体
リガンド: 酸化コレステロール

LXRa, LXRb 脂肪酸・トリグリセリド合成
胆汁酸合成、脂質輸送
標的遺伝子: SREBP-1, FAS, SCD-1, CYP7A,
ATP-binding cassette transporterなど

肝臓におけるSREBP・LXRによる脂質代謝調節



肥満者・インスリン抵抗性発症者において、**LXR α** 及び**SREBP-1**の活性が上昇 \longrightarrow 脂質合成亢進



高脂血症及び脂肪肝の原因

フェヌグreekについて

学名: *Trigonella foenum-graecum* (マメ科)

原産地: インド及び中近東で広く栽培

用途: 太古からスパイスとして使用され、
カレーパウダー、チャツネ、ソース
などに用いられている。

効能: 安産、疲労回復、抗炎症など



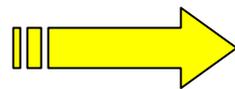
血糖値降下作用



メタボリックシンドローム
予防・改善への応用

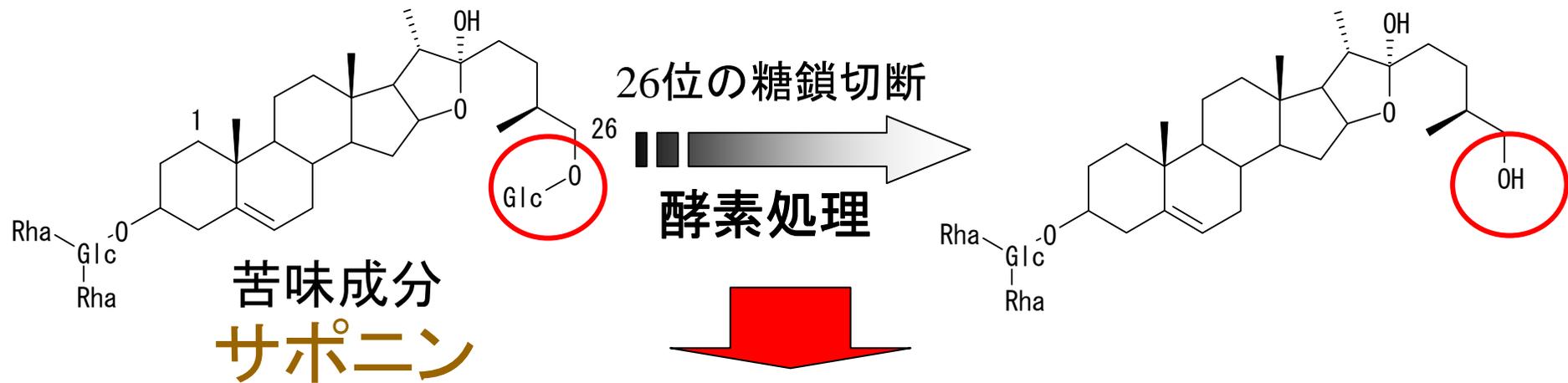
問題点

強い苦味



- ・多量摂取が困難
- ・食材としての応用性が低い

FRBの肥満に伴う糖代謝異常への効果



苦味低減化
フェヌグreekの
作成に成功

苦味官能評価

	人数
未処理品のほうが苦い	12
苦味低減化品のほうが苦い	2
2品は可程度の苦味であった	2
全被験者	16

苦味低減化フェヌグreekは糖尿病、及びメタボリックシンドロームに対してどのような効果を示すのか？

フェヌグリーク摂取実験

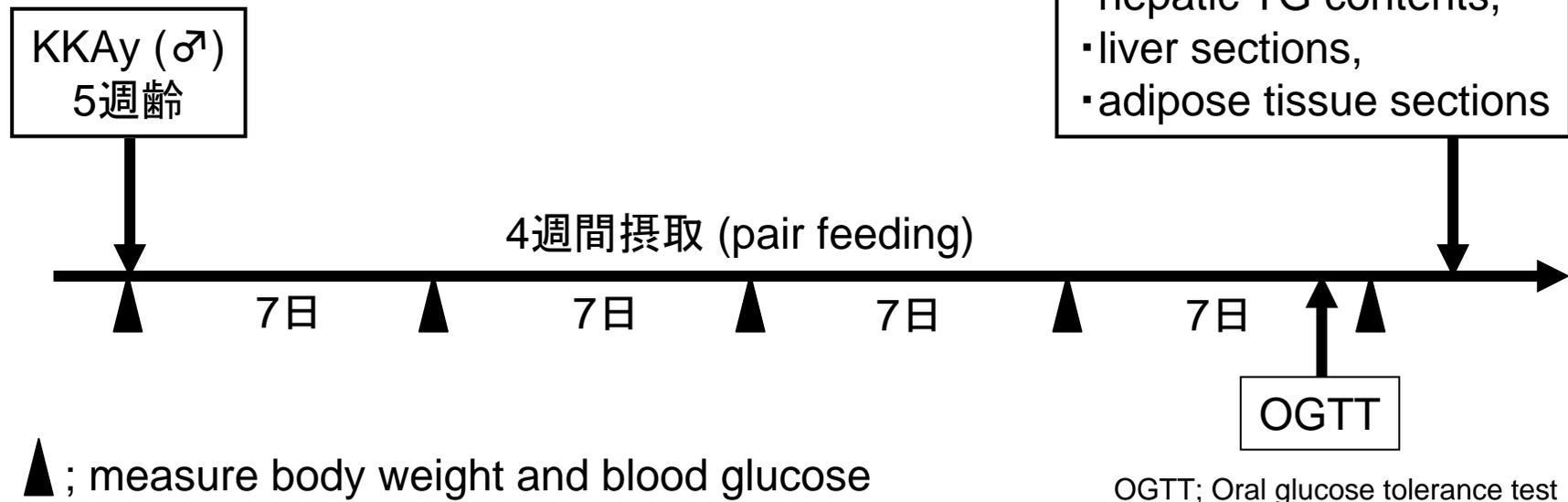
KKAy遺伝性肥満・糖尿病発症マウス



方法 ~ フェヌグreek摂取実験 ~

- 供試動物; KKAY obese mice (♂)
- Diets; 高脂肪食; 60 kcal% fat (Control)
苦味低減化フェヌグreekを 0.5% 或いは 2% 添加
pair feedingにて飼育

○ 実験スケジュール



まとめ

フェヌグreek
Diosgenin

LXRαの転写活性抑制
脂質合成抑制
(SREBP-1c発現量減少)

インスリン感受性改善

肝臓TG含量減少

血糖値低下効果

高TG血症改善効果

肥満に伴う糖・脂質代謝異常改善

スパイスは機能性成分の宝庫



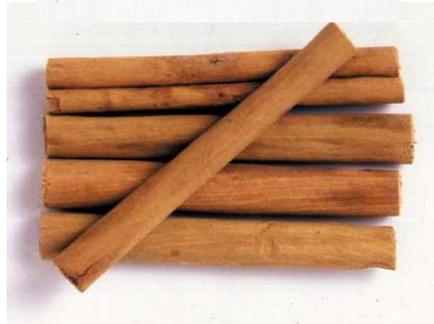
ターメリック



カルダモン



コショウ



シナモン



クミン



フェヌグreek



トウガラシ