

脂肪代謝に及ぼす新規低分子化ポリフェノール (Oligonol) の効果と作用機序

小笠原 準悦¹、北舘 健太郎²、西岡 浩²、藤井 創²、櫻井 拓也¹、木崎 節子¹、
井澤 鉄也³、長澤 純一⁴、斉藤 大蔵⁵、今泉 和彦⁶、大野 秀樹¹

(¹杏林大・医、²(株)アミノアップ化学、³同志社大、⁴電気通信大、⁵防衛医大、⁶早稲田大)

Possible mechanisms underlying effects of Oligonol, a new lychee fruit-derived low molecular form of polyphenol, on fat metabolism in primary adipocytes

J Ogasawara¹, K Kitadate², H Nishioka², H Fujii², T Sakurai¹, T Kizaki¹,

T Izawa³, J Nagasawa⁴, D Saitoh⁵, K Imaizumi⁶ and H Ohno¹

(¹Sch Med, Kyorin Univ, ²Amino Up Chemical Co., Ltd., ³Doshisha Univer,

⁴Univ Electro-Communications, ⁵Natl Defense Med College and ⁶Waseda Univ)

“An apple a day keeps the doctor away”という諺にもあるように、リンゴをはじめとした様々な植物に含まれるポリフェノールは、抗ガン作用、抗アレルギー作用、血圧上昇抑制作用、動脈硬化抑制作用、抗ウイルス作用、さらには脂質代謝改善作用を有することが明らかになり、食物由来の機能性因子として注目されている。Oligonolは、単量体から五量体のカテキン類やプロシアニジン類を含む低分子化ポリフェノール混合体であり、高分子ポリフェノールと比較して生体への吸収率が高い特徴をもつ。我々は、すでに高脂肪食摂取マウスへの Oligonol の経口投与は非投与群や高分子ポリフェノール投与群と比べて脂肪組織量の増加を有意に低下させることを報告した。本研究では、初代脂肪細胞や細胞株を用いて脂肪分解反応に及ぼす Oligonol の効果を検討した。

初めに、ラット精巢上体脂肪組織よりコラゲナーゼ処理を実施して脂肪細胞を単離し、ポリフェノール添加群 (Oligonol や高分子ポリフェノール) と非添加群とに分けて初代培養を行い、培養液中に放出されるグリセロール量 (脂肪分解反応の指標) を検討した。その結果、Oligonol の添加は時間依存的に脂肪分解反応の有意な亢進を生ずることが明らかとなった。そこで、脂肪分解カスケードを構成する細胞内 cAMP や律速酵素 (HSL) の変化について検討したが、Oligonol の添加は細胞内 cAMP 量や HSL タンパク質発現、mRNA 発現、ならびに活性化の指標である HSL のリン酸化のいずれにおいても有意な変化を認めなかった。TNF- α や IL-6 は ERK1/2 分子の活性化を介して脂肪細胞の脂肪分解反応を亢進させる。そこで ERK1/2 のリン酸化について検討したところ、Oligonol の添加により ERK1/2 のリン酸化の有意な亢進と時間依存的なグリセロール放出量の増加が観察された。さらに、ERK1/2 の特異的阻害剤である PD98059 と U0126 処理は、この変化を有意に抑制した。従って、Oligonol による脂肪分解反応の亢進は ERK1/2 の活性化に依存することが示された。

脂肪細胞は TNF- α や IL-6 の分泌能や、オートクラ

イン、バラクライン作用を有する。そのため、Oligonol は TNF- α や IL-6 の分泌を促し ERK1/2 を活性化することが推測された。そこで、培養液中に放出される TNF- α と IL-6 を定量したが、前者には Oligonol の添加による変化は認められず、後者はむしろ非添加群に比べて有意に低下した。さらに、TNF- α と IL-6 による ERK1/2 の活性化は、それぞれ G α i、PPAR- γ タンパク質発現の低下と、安静時の脂肪分解反応の抑制を司るペリリピンタンパク質 (PLIN) の発現低下を引き起こすが、Oligonol には G α i、PPAR- γ タンパク質発現の変化を認めず、PLIN 発現の有意な低下が生じた。加えて、Oligonol は ERK1/2 の上流に位置する c-Ras や MEK1/2 分子のリン酸化を生じ、これは IL-6 受容体抗体を用いた IL-6 シグナルの阻害状態においても観察された。以上より、Oligonol は TNF- α や IL-6 経路を介さず、独自に ERK1/2 を活性化することにより PLIN の発現低下を誘導し、脂肪分解反応の亢進を導くことが示された。

次に、Oligonol による PLIN の分解を可視化するために、緑色蛍光タンパク質を融合させた PLIN 発現プラスミド (pEGFP-N1 ベクター) を作成し、293T 細胞株へ遺伝子導入後タイムラプスイメージングで観察した。その結果、Oligonol は添加後数時間と早いサイクルで PLIN 発現を低下させることが観察された。

以上の結果は、Oligonol が ERK1/2 経路の修飾作用を有し、脂肪分解反応を調節することを示している。一方、脂肪分解反応を活性化するカテコールアミン刺激と Oligonol の併用により、Oligonol の効果は消失した。従って、Oligonol はカテコールアミン依存的な脂肪分解反応を調節するよりは、むしろ基礎レベルの脂肪分解反応の亢進に有用であることが推察される。カテキン類はもとより、Oligonol が含有するプロシアニジン類もまた著しい脂肪分解能を有する報告がある。両者の複合体である Oligonol の摂取は、機能性食品として生活習慣病の予防や改善に有用であり、QOL の向上に貢献すると思われる。