

2003年7月4日

人間科学研究科委員長 殿

呉 泰雄氏 博士学位申請論文審査報告書

呉 泰雄氏の学位申請論文を下記の審査委員会は、人間科学研究科の委嘱を受け審査してきましたが、2003年6月11日に審査を終了しましたので、ここにその結果をご報告します。

記

申請者氏名
呉 泰雄

論文題目
カプサイシンの遺伝性及び食事性肥満改善効果並びに運動持久力向上作用

1. 本論文の趣旨

本論文で取り上げているカプサイシンは唐辛子の辛味成分であり、経口摂取するとその約85%が腸管吸収されて血液中に移行し、エネルギー代謝を亢進させて体熱産生を増加させることが知られている。また、カプサイシンは中枢神経系を介して副腎髄質からのカテコールアミン分泌を刺激し、その結果、肝臓ではグリコーゲンからグルコースの生成が増して血糖値が高まり、脂肪組織では貯蔵脂肪の加水分解が亢進して血中遊離脂肪酸(FFA)濃度の上昇が引き起こされる。カテコールアミンの作用で増加した血中エネルギー基質は、骨格筋や褐色脂肪組織等の末梢組織で酸化されて体熱産生の増大をもたらすと考えられる。カプサイシンのこの生理機能は、体内貯蔵脂肪の減少とエネルギー消費増大に係わることから肥満の改善に寄与し、また血中エネルギー基質、とくに脂肪酸の供給増加を誘導する作用から長時間の運動時には持久力の向上に役立つことが期待される。事実、カプサイシンを添加した高脂肪食で飼育したラットでは脂質の代謝回転が増大し体脂肪蓄積が抑制されたとする報告や、カプサイシンを2時間前に1回投与したマウスでは持久的運動の継続時間が延長したとする研究などが発表されている。しかし、カプサイシンによる遺伝性肥満の脂質代謝と体脂肪量或はレプチン発現に対する影響、遺伝性高血圧に及ぼす作用、更には投与量を様々に変えた場合の運動持久能と体内グリコーゲン節約効果などは殆ど検討されていない。本論文は、カプサイシンについて遺伝性肥満及び正常ラットの血清レプチン濃度と脂肪組織のレプチン mRNA 発現に対する影響、高血圧自然発症ラットの褐色脂肪組織酸素消費量と血圧に及ぼす作用、2時間前にラットに1回投与(6-15mg/kg 体重)して水泳運動を負荷した際の血中カテコールアミン濃度、筋グリコーゲン量及び疲労困憊に到る迄の時間等を検討した成果がまとめられている。

2. 本論文の概要

本論文は、第1章 本研究の背景と意義、第2章 カプサイシンの遺伝性肥満に及ぼす影響、第3章 カプサイシンの体熱産生作用、第4章 カプサイシンの運動持久力向上作用、第5章総合考察、の5章から構成されている。

第1章は、カプサイシンの生理機能に関する研究の流れ及び肥満、特に遺伝性肥満の成因とレプチンの関係について要領よく簡潔に紹介するとともに、本研究の目的と意義についての記述に充てられてい

る。カプサイシンの生理機能に関する研究は、河田らによる高脂肪食で飼育したラットの体脂肪蓄積が抑制されたとの成績（1986）を嚆矢に、以後カテコールアミンの分泌刺激、体熱産生、運動持久能などに関する基礎的検討が重ねられている。しかし、カプサイシンの肥満に対する予防・改善効果とその作用機序、或は運動持久力向上と筋グリコーゲンの関連等実際的な応用を念頭においた研究例は少なく、これらは実用化を目指す上で解明しておくべき課題と考え、一連の研究を実施したと記している。

第2章は、Zucker系の中で形質的特徴を異にする遺伝性肥満ないしは正常（非肥満）ラットにカプサイシンを0.021%添加した実験食を3週間与えて、脂肪組織量と血中脂質、血漿レプチン濃度と脂肪組織のレプチン mRNA 発現に及ぼす影響を比較した実験の成績がまとめられている。この実験では、カプサイシン摂取に伴う摂食量低下の影響を少なくするために、カプサイシン無添加の対照食群ラットには各々のカプサイシン食群ラットの摂食量と同量を量り与える pair feeding を行っている。その結果、カプサイシンは正常ラットと遺伝性肥満ラットの体重、白色脂肪組織、及び血漿中性脂肪（TG）量を有意に減少させ、肥満の成因によらずその予防と改善に効果を示すことが確認された。脂肪組織の脂肪分解速度を反映する血漿 FFA 濃度は肥満ラットのみカプサイシン投与により40%近く増加したことから、脂肪組織のカプサイシン感受性は遺伝性肥満ラットの方が高いと推定している。血中のインスリンとレプチン濃度は高インスリン・高レプチン血症を示す遺伝性肥満ラットでカプサイシンによる有意な低下が認められ、体脂肪の減少に伴い両者の器官感受性が改善されたことを窺わせた。なお、カプサイシン投与に伴う遺伝性肥満ラットにおける血漿レプチン濃度の低下は、脂肪組織のレプチン mRNA の発現が抑制されたことから de novo 合成の減少に基づくと推定している。以上の成績から、カプサイシンは、遺伝性肥満ラットの脂肪組織における脂肪分解を高めて体脂肪量の減少をもたらす、同時に高TG血症、高インスリン血症、高レプチン血症の改善に効果を示したと結論している。

第3章は、正常血圧ラット（Wistar系）と高血圧自然発症ラット（SHR）に高脂肪食を与えて、カプサイシンの血圧、脂肪組織と血中脂質量、褐色脂肪組織の酸素吸収能に及ぼす作用を検討した結果がまとめられている。この実験では食餌投与量を一律に10.5g/日にしたため、カプサイシン投与による体重の変化は両系ラットともに見られなかったが、腹腔脂肪量は正常血圧ラットで有意に減少した。一方、体熱産生を活発に行う褐色脂肪組織の単位重量当りの酸素消費量は両系ラットともにカプサイシン摂取群で有意に高く、このことからカプサイシンは体内余剰エネルギーの蓄積を抑制する機能を備えていると述べている。カプサイシンは正常或いは高血圧に拘らず血圧には殆んど影響しないことが確認された。以上の成績から、カプサイシンは食事性肥満の成因になる高脂肪食摂取時においても体熱産生を高めることにより脂肪の燃焼を増大させ、体脂肪の蓄積、すなわち肥満化を抑制する効果を発揮するとの見解を示している。

第4章は、水泳運動開始2時間前に体重kg当り6mg、10mgないしは15mgのカプサイシンをラット（SD系）に経口投与し、運動時の血中エネルギー基質及びカテコールアミン、骨格筋グリコーゲン量、並びに運動持久力に及ぼすカプサイシンの効果を検討した成績を中心に述べられている。この際、水泳運動は体重の3%相当の錘をラットに装着し、37℃の水槽で30分、または疲労困憊（7秒以内に浮上できなくなった状態）に到るまで水泳を行わせ、時間経過後直ちに採血して血液及び骨格筋を採取し、所定の分析に供している。なお、対照としては溶媒（vehicle）を投与して水泳させるカプサイシン無投与運動群、及びカプサイシン投与後運動ラットと同一時間経過後に採血するカプサイシン投与非運動群を設けている。その結果、運動開始2時間前にカプサイシンを15mg/kg体重投与したラットでは30分水泳後の血中エネルギー基質（グルコース、FFA）、カテコールアミン、グルカゴンの各濃度が溶媒のみを与えた水泳ラット及びカプサイシン投与の非運動ラットに比べて有意な上昇がみられた。肝臓や骨格筋中のグリコーゲンは水泳の継続に伴い消費されて減少したが、15mg/kg体重のカプサイシンを投与したラットではその利用が抑制され運動終了時まで有意に高い値に維持された。疲労困憊に到るまでの水泳継続時間は溶媒投与の対照が平均60分に対し、カプサイシンを最多量与えたラットでは156分と2倍強に延長した。但し、低用量のカプサイシン投与では、血中のエネルギー基質とカテコールアミン

濃度の増加、水泳中のグリコーゲン消費抑制及び水泳持続時間の延長効果は認められず、用量依存性に作用することが明らかにされた。以上のカプサイシン多量投与に伴う運動時の筋グリコーゲンの節約と運動持久力の向上は、カテコールアミンの分泌増加により脂肪組織の脂肪分解が亢進して血中 FFA が持続性に高濃度に維持されるため、活動筋による取り込みが増大して脂肪酸がエネルギー基質として利用される比率が高まり、結果的に節約されたグリコーゲンが ATP 産生をより長く円滑に進めることを可能にし運動継続時間の延長をもたらしたと説明している。

第5章は総合考察に充てられており、第2,3,4の各章で取り上げた研究成果を先行研究と比較し、成績を異にするケースではその理由を論考するとともに申請者本人が得た結果の妥当性について論証している。また、3課題の研究を通じて新たに見出した知見、例えばカプサイシンが遺伝肥満の高レプチン血症の改善効果、についてその生理的意義と発現機序等について見解を述べている。

3. 本論文の評価

唐辛子の辛味成分、カプサイシンはアドレナリン等カテコールアミン類の分泌を刺激して、脂肪組織からの脂肪酸の血中動員を促し、また肝グリコーゲンの分解を高めて血糖を増加させるなどエネルギー基質の組織への供給を増大させ、更には体熱産生を促すなどの生理作用を示すことが知られている。このようなカプサイシン効果は、体脂肪の減少、すなわち肥満の予防と改善、或は長時間運動時の筋グリコーゲン利用を節約して持久力の向上に役立つものと考えられるが、未だカプサイシンをヒトに利用することを旨とした応用基礎的研究は十分に行われていない。そこで、申請者は、遺伝性肥満ラット及び肥満の食事要因になる高脂肪食投与ラットを用いてカプサイシンの体脂肪量、脂質代謝、血中レプチン濃度、褐色脂肪組織の酸素消費量等に与える作用、並びにカプサイシン投与ラットに中強度の水泳運動を負荷して、筋グリコーゲンの早期枯渇を防ぎ持久力の向上に効果を示すか否かの検討を重ねてきた。その結果、カプサイシンは対照と等量の実験食を給与する条件下にも拘らず遺伝性及び食事性肥満で体脂肪の減少、血中 TG 濃度の低下など肥満の抑制に効果を表すことが実験的に明らかにされた。また、遺伝性肥満ラットは高レプチン及び高インスリン血症を有し、両ホルモンに対する標的細胞の抵抗性が認められるが、カプサイシンの継続摂取は両者の血中濃度を有意に低下させたことから細胞感受性の回復など肥満の内的成因を取り除く可能性が示唆された。なお、カプサイシン摂取に伴う血中レプチン濃度の低下は脂肪組織の mRNA の発現量の減少から de novo 合成の抑制によると考えられる。本論文のもう1つの課題であるカプサイシンの運動持久力に対する効果は、2時間前に1回投与して運動30分後の血中ホルモンとエネルギー基質濃度、活動筋のグリコーゲン残存量、及び疲労困憊に到るまでの持続時間から評価された。カプサイシン投与ラ

ットでは運動30分後の血中カテコールアミンと FFA 濃度の著しい上昇及び筋グリコーゲン残存量の増加が見られ、運動継続時間も対照に比べ大幅に延びるなどの効果が認められた。これらの研究成果の中には、カプサイシンが遺伝性肥満ラットの体脂肪を減少させ、レプチン感受性を高め、脂肪組織のレプチン合成を正常化し、更には運動時のグリコーゲン消費を抑制するなどカプサイシンの新しい作用を見出しているが、その他の知見もカプサイシンをヒトにおける肥満改善や運動体力の強化などに用いるための基盤的知見として今後の研究推進に大いに寄与するものと思われる。

以上の研究成果の質的な評価と緻密で妥当性のある考察を考慮して、本論文は博士(人間科学)の学位を授与するに相応しい内容を備えていると判定した。

2003年7月4日

審査員(主査)	早稲田大学教授	医学博士(東邦大)	太田 富貴雄
審査員	早稲田大学教授	教育学博士(東京大)	樋口 満
審査員	早稲田大学教授	医学博士(順天堂大)	山内 兎人