

一般発表－2：

肥満関連疾患に対するヒトエグサおよびスジアオノリの有効成分探索

○川上隆茂、能勢綾夏、堀見野乃子、門田佳人、山崎直人、山本博文、米山達朗、梅山明美、鈴木真也（徳島文理大学・薬）

【目的】近年、肥満を基盤とした糖尿病や脂肪肝などの生活習慣病の罹患率が増加傾向にある。生活習慣病の発症には食生活が大きく関与しており、タンパク質やビタミン、ミネラルなど摂取のバランスの破綻が危険因子となる。海藻類はビタミンやミネラル、食物繊維などを豊富に含み、習慣的な摂取が生活習慣病の予防に役立つとされている。一方、継続的な海藻の摂取が如何なるメカニズムで生体に作用し、健康維持に関与するのかわ不明な点が多い。本研究では海藻（ノリ）の一種である「ヒトエグサ」および「スジアオノリ」に着目し、糖尿病や脂肪肝などに対する影響をマウスおよび培養細胞を用いて検討した。

【方法】①*in vivo*実験：雄性、6週齢のC57BL/6Jマウスに高脂肪食餌（HFD）を自由摂食させ、各海苔を0.75 g乾燥重量/kg体重の用量で12週間、連続経口投与した。投与期間中、糖負荷試験（11週目）を行った。解剖時に血液を採取し、空腹時血糖値を測定した。一部の肝臓はHE染色による組織学的検索を行った。②*in vitro*実験：両ノリからメタノール、酢酸エチル、ブタノールおよび水層に分画される成分を抽出した。不死化マウス肝細胞（AML12）に上述分画を添加し、各ノリ成分のインスリン感受性に与える影響をリアルタイムPCR法およびウェスタンブロット法で検討した。次に、脂肪細胞分化およびストレス負荷に対する影響を検討した。マウス繊維芽細胞株である3T3-L1細胞にメタノール抽出分画を脂肪細胞分化処理開始時から8日間連続添加し、脂肪蓄積量をNile Red法により評価した。また、ストレス誘発剤としてツニカマイシン（1 μ M）、タプシガルジン（0.5 μ M）およびパルミチン酸（125 μ M）をメタノール分画と共処理し、24時間後にMTT法を用いて細胞生存率を評価した。

【結果・考察】①糖負荷試験および空腹時血糖値：HFD条件下において、各ノリ投与群は対照群と比較して、グルコース投与後15分から60分まで血糖値が低下した。また、HFDによって高血糖となったマウスは、各ノリの摂取により空腹時血糖値が低下した。②組織学的検索：HFD摂食によって増加・肥大化した肝実質細胞中の脂肪滴は各ノリ投与によって縮小した。さらに、メタロチオンイン欠損マウスを用いた脂肪肝発症モデルにおいても同様の結果が認められた。以上、各海苔の継続的な摂取は、高血糖状態および脂肪肝を改善する可能性が示唆された。③インスリン感受性解析：AML12細胞においてヒトエグサ由来メタノール分画は、インスリン受容体シグナルの活性化に関与するAktリン酸化を促進し、糖新生に関与するG6PaseおよびPEPCK mRNAを有意に低下させたことから、ヒトエグサにはインスリン感受性を高める有効成分が存在する可能性が示唆された。④脂肪細胞分化に対する影響：両ノリのメタノール分画は対照群と比較して、用量依存的に脂肪蓄積の減少を引き起こした。⑤ストレス負荷への影響：ツニカマイシンおよびパルミチン酸単独処理は、それぞれ50%および30%の細胞死を誘導したが、2種のノリ抽出物の共存により、それぞれ30%および0%まで細胞死が抑制された。以上、今回実験に供したノリには、脂肪細胞において脂肪滴蓄積およびストレス誘導性細胞死に対する抑制成分が存在することが明らかとなった。