

大豆たん白質 β -コングリシニンの非アルコール性脂肪肝発症に 対する効果と作用機序の解明

山崎聖美*

独立行政法人国立健康・栄養研究所基礎栄養プログラム

Effect of Soy Bean β -conglycinin on Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Tomomi YAMAZAKI

National Institute of Health and Nutrition, Tokyo 162-8636

ABSTRACT

The prevalence of obesity in Western societies has increased dramatically, due in large part to high-sucrose and high-fat diets. The consequences of obesity include the emerging epidemics of hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Fatty liver has been thought to be benign. However, it is a precursor of nonalcoholic steatohepatitis (NASH), which progresses to cirrhosis in up to 25% of patients. Soy protein is composed of the two major proteins, β -conglycinin and glycinin. β -conglycinin is known to decrease plasma TG concentrations and considered to have protective effects against fatty liver. Diets high in sucrose or fat can result in NAFLD. We analyzed the effects of soybean β -conglycinin on NAFLD induced by sucrose, safflower oil, and butter in ddY mice. Mice were fed a high-starch diet plus 20% (w/w) sucrose in the drinking water, a high-safflower oil diet or high-butter diet containing casein or β -conglycinin for 11 wk. As a control, mice were fed a high-starch diet with drinking water. Mice supplemented with sucrose or fed safflower oil or butter showed increased liver triglyceride content compared with that of control mice. β -conglycinin completely prevented sucrose, safflower oil or butter-induced NAFLD. Sucrose increased SREBP-1c and target mRNAs, and β -conglycinin completely inhibited these increases. Butter increased PPAR γ 2 and target mRNA, and β -conglycinin completely inhibited these increases. β -conglycinin is effective in preventing NAFLD in those over-consuming sucrose and fat. *Soy Protein Research, Japan* **12**, 158-161, 2009.

Key words : NAFLD, β -conglycinin, sucrose, fat

*〒162-8636 新宿区戸山1-23-1

非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) は良性疾患と軽く考えられていたが、メタボリックシンドローム発症にも関係し、肝硬変、肝がんにも至ることがあり、さらに、日本人中年男性を対象とした研究からNAFLDはII型糖尿病の危険因子であると報告され¹⁾、臨床的に重要な疾患として認識されるようになってきた。

食事が関係するNAFLDの原因として、砂糖過剰摂取、脂肪過剰摂取があげられる。しかし、一般的な予防・治療法としてはカロリー制限、運動が知られているが、食事成分による予防・治療法に関して殆ど研究されていない。最近我々は、魚油の脂肪肝への効果はその原因により異なることを見いだした。すなわち、砂糖過剰摂取による脂肪肝では肝臓でのsterol regulatory element-binding protein (SREBP) -1c活性化が主因で、高脂肪食による脂肪肝ではperoxisome proliferators-activated receptor (PPAR) γ 活性化が主因であるため、SREBP-1cの活性を抑制する魚油は低用量でも砂糖過剰摂取による脂肪肝には効果が認められたが、高脂肪食による脂肪肝に対しては効果がなかった²⁾。

大豆に含まれるたん白質の一つ β -コングリシニン は、血中中性脂肪および内臓脂肪を減少させ、肝臓では脂肪酸の β 酸化をさかんにし、脂肪酸合成酵素を不活性化させることが知られており³⁾、メタボリックシンドローム発症を抑制する食品成分として注目されている。そこで、本研究では、最近我々の研究室で開発した砂糖過剰摂取および高脂肪食による脂肪肝発症マウスを用いて、 β -コングリシニンの脂肪肝に対する効果について調べた。

方 法

実験動物および実験飼料

①10en%サフラワー油、70en%スターチ、20en%カゼイン食 (C-c)、②10en%サフラワー油、70en%スターチ、20en% β -コングリシニン食 (C- β)、③10en%サフラワー油、70en%スターチ、20en%カゼイン食 (飲料は20%スクロース水) (Suc-c)、④10en%サフラワー油、70en%スターチ、20en% β -コングリシニン食 (飲料は20%スクロース水) (Suc- β)、⑤60en%サフラワー油、20en%スターチ、20en%カゼイン食 (Saf-c)、⑥60en%サフラワー油、20en%スターチ、20en% β -コングリシニン食 (Saf- β)、⑦60en%バター、20en%スターチ、20en%カゼイン食 (But-c)、⑧60en%バター、20en%スターチ、20en% β -コングリシニン食 (But- β) を ddY マウス (♂、7 週齢、日本 SLC (株)) に 11 週間

投与した (Fig. 1)。①、②はコントロール、③、④は高スクロース食に対する β -コングリシニンの効果、⑤、⑥は高脂肪食 (サフラワー油) に対する β -コングリシニンの効果、⑦、⑧は高脂肪食 (バター) に対する β -コングリシニンの効果について調べるためである。

肝臓トリグリセリド量の測定

肝臓の総脂質をクロロホルム：メタノール (2 : 1) にて抽出し、肝臓中のトリグリセリド (TG) 量を測定した。

血清パラメータの測定

マウスに各群のエサを投与開始する直前、すなわちマウス用市販エサを投与している時に、24時間絶食させ、尾より採血し、直ちに各群それぞれのエサを投与し、3時間後に再び採血を行った。さらに、投与後8週目に同様に24時間絶食させた後とその後エサを与えて3時間後に採血を行い、血中TG濃度を測定した。

肝臓におけるmRNA発現量

リアルタイムPCRを用いて肝臓mRNA量について調べた。

結 果

高スクロース食、高脂肪食 (サフラワー油、バター) による脂肪肝発症に対する β -コングリシニンの効果

肝臓TG量 (mg/g Liver) は、C-c群が 137 ± 32 、C- β 群が 51 ± 10 、Suc-c群が 281 ± 42 、Suc- β 群が 150 ± 26 、Saf-c群が 257 ± 19 、Saf- β 群が 139 ± 16 、But-c群が 448 ± 92 、But- β 群が 191 ± 56 で、高スクロース、高サフラワー油、高バター食のいずれにより発症する脂肪肝にも β -コングリシニンが有効であることが明らかになった。

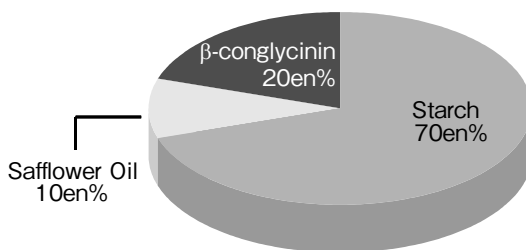
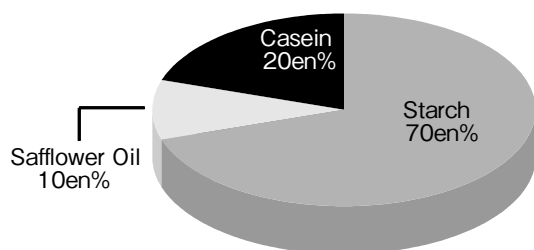
高脂肪食 (サフラワー油、バター) 摂取による血中TG濃度増加に対する β -コングリシニンの効果

マウス用市販エサを食べていたマウスを絶食させ、各エサを投与すると3時間後にSaf-c群およびBut-c群の血中TG濃度が増加した。しかし、Saf- β 群 (有意差あり)、But- β 群の血中TG濃度増加は抑制された。各エサを8週間投与して同様の実験を行ったが、やはり、絶食後各エサを投与し3時間後にSaf-c群およびBut-c群の血中TG濃度が増加した。しかし、Saf- β 群 (有意差あり)、But- β 群の血中TG濃度増加は抑制された。

肝臓におけるmRNA発現

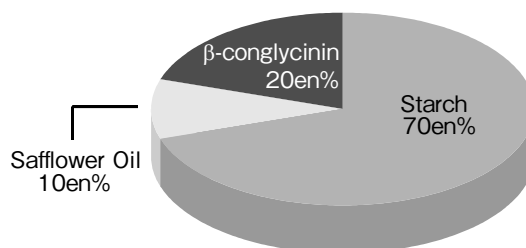
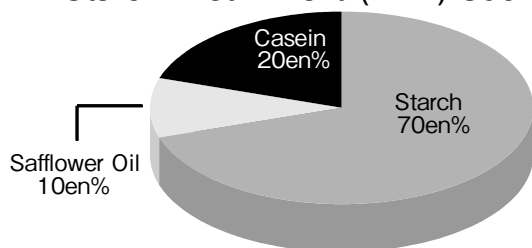
Suc-c群はC-c群に比べ、SREBP-1cの標的遺伝子fatty acid synthase (FAS)、stearoyl-CoA desaturase (SCD) 1、acetyl-CoA carboxylase (ACC) 1の発現が増加していたが、Suc- β 群はSuc-c群に比較して有意にこれ

Control Diet (C)

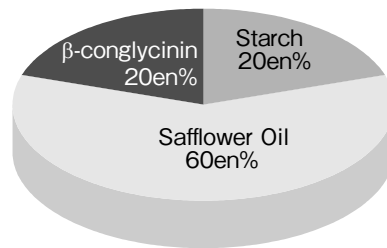
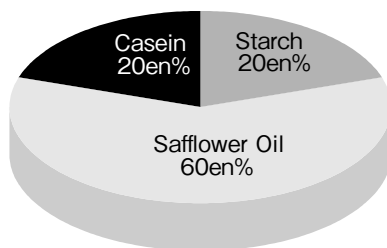


High Sucrose Diet (Suc)

Starch Diet + 20% (w/w) Sucrose



High Safflower Oil Diet (Saf)



High Butter Diet (But)

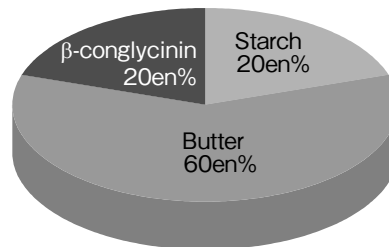
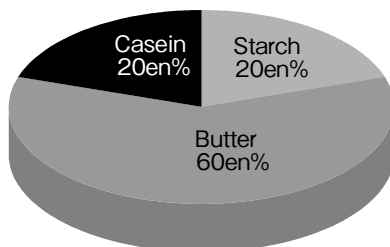


Fig. 1. Composition of the diet in the study.

らの遺伝子の発現増加が抑制されていた。Saf-c群、But-c群はC-c群に比べてPPAR γ 2およびその標的遺伝子CD36の発現が増加していたが（有意差があるのはBut-c群のみ）、Saf- β 群、But- β 群はこれら遺伝子の発現増加が抑制されていた。

考 察

β -コングリシニンとは、大豆たん白質の一種でグリシニンに次いで二番目に多く含まれている。ヒトを対象とした研究では、1日に β -コングリシニンを5 g摂取すると血中中性脂肪の減少と内臓脂肪低減がみられたという報告がある⁴⁾。 β -コングリシニンは、高脂肪食

摂取による脂肪肝発症の原因となる肝臓でのPPAR γ 2の発現を減少させるために、脂肪肝発症予防効果を示したと考えられた。また、 β -コングリシニンがTG吸収を阻害することも一因と思われる。さらに、 β -コングリシニンは、高スクロース食摂取により発症する脂肪肝にも予防効果を示した。高スクロース食摂取により肝臓ではSREBP-1cが活性化され脂肪肝になるが、 β -コングリシニンはこの活性化を抑制したため脂肪肝発症予防効果を示したものと考えられる。本研究では20en%の β -コングリシニンという非常に高濃度での研究を行った。今後、ヒトが日常摂取可能な濃度での検討が必要である。

要 約

高脂肪食摂取により発症する脂肪肝の予防には、大豆たん白質の一つ β -コングリシニンが有効である。その予防機序は高脂肪食による肝臓PPAR γ 2の発現増加の抑制、TG吸収の阻害によるものと考えられる。 β -コングリシニンは、高スクロース食摂取により発症する脂肪肝の予防にも有効であった。

文 献

- 1) Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, Tashiro M and Otsuki M (2007): Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care*, **30**, 2940-2944.
- 2) Yamazaki T, Nakamori A, Sasaki E, Wada S and Ezaki O (2007): Fish oil prevents sucrose-induced fatty liver but exacerbates high-safflower oil-induced fatty liver in ddY mice. *Hepatology*, **46**, 1779-1790.
- 3) Fukui K, Kojima M, Tachibana N, Kohno M, Takamatsu K, Hirotsuka M and Kito M (2004): Effects of soybean β -conglycinin on hepatic lipid metabolism and fecal lipid excretion in normal adult rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, **68**, 1153-1155.
- 4) Kohno M, Hirotsuka M, Kito M and Matsuzawa Y (2006): Decreases in serum triacylglycerol and visceral fat mediated by dietary soybean β -conglycinin. *J Atheroscler Thromb*, **13**, 247-255.