

Title	アルギニン・カフェイン複合組成物の抗肥満作用に関する研究
Author(s)	室山, 幸太郎
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/49649
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	むろ やま こう たろう 室 山 幸 太 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学位記番号	第 2 2 5 8 2 号
学位授与年月日	平成 21 年 1 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	アルギニン・カフェイン複合組成物の抗肥満作用に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 松田 敏夫 (副査) 教授 東 純一 教授 馬場 明道 教授 八木 清仁

論 文 内 容 の 要 旨

近年、運動不足や食生活の変化により肥満は増加の一途を辿っており、生活習慣病リスクの増大が懸念されている。肥満の軽減や脂質代謝の改善に関与する成分は様々な食品中に見出されているが、単一成分を一般的な食事から有効量摂取することは非常に困難で、可能であったとしても多量摂取による安全性への悪影響が懸念される。しかし、多成分を組み合わせて作用が増強されれば、単一成分の摂取量を少なくすることができ、多量摂取による悪影響を回避できる。機能性食品としての抗肥満組成物の開発を目的に、脂質代謝の促進や脂肪合成の抑制が期待されるアルギニンとカフェインを主成分として選定した。多成分の組合せの有用性について、これらの成分に基礎代謝や活動代謝の消費エネルギーの増加が期待されるチアミンとクエン酸を加えた4成分組成物（TACC； a combination of thiamin, arginine, caffeine, and citric acid）と、脂肪酸の酸化を促す大豆イソフラボンとカルニチンを配合した4成分組成物（CASL； a combination of caffeine, arginine, soy isoflavones and L-carnitine）の作用について検討した。抗肥満作用は、マウスを用いた末梢脂肪分解の促進、肝臓脂肪合成の抑制、肝臓トリグリセリド含量の減少、脂肪組織重量の減少や、培養細胞を用いた脂肪酸 β 酸化の増加、脂肪蓄積の抑制などを指標に総合的に検討した。近年、食品の機能性に関してもevidence based（根拠に基づいた）の考え方が浸透しており、TACCについてはヒトでの臨床試験を行い有用性および安全性を検討した。

主成分であるカフェインとアルギニンの作用機序に着目し、経口摂取による動物実験を検討したところ、アルギニンとカフェインを含有する組成物は、末梢組織での脂肪分解を促進させ、肝臓での脂肪合成を抑制した。次に、食餌性肥満マウスのカロリ

ー摂取を制限し、体脂肪の分解・利用をしやすい条件下でカフェインとアルギニンの併用効果（CA）およびTACC抗肥満組成物の作用について検討した。TACCの脂肪組織重量に対する作用はCAより強く、ブレンド茶にTACCを配合して摂取させると、内臓脂肪量の減少、血漿インスリン値の低下、肝臓トリグリセリド含量の減少が見られ、肥満関連パラメーターの改善が示された。同様に、CASLの脂肪合成抑制作用と脂肪組織重量に対する作用を動物実験において検討したところ、CASLは肝臓での脂肪合成を抑制し、体重増加量や内臓脂肪量が有意に低値を示した。ミトコンドリア膜に存在する脂肪酸酸化酵素のカルニチン・パルミトイルトランスフェラーゼ1型（CPT1）の活性化は、ミトコンドリアへの脂肪酸の流入増加と脂肪酸の β 酸化を亢進させることが報告されている。CASLの抗肥満作用の機構についてin vitro実験において検討したところ、CASLはCPT1活性を増強し、脂肪酸の β 酸化を増加させた。また、3T3-L1 前駆脂肪細胞を用いた実験において、成熟脂肪細胞への分化誘導時に脂肪滴蓄積を阻害し、成熟脂肪細胞を用いた実験において、脂肪分解を促進させた。

TACCのヒトにおける抗肥満作用を検討するため、体脂肪率25%以上で血清中性脂肪値が120～299 mg/dlの健常者を対象にTACC粉末茶（TACC含有量各1.1, 1240, 52, 544 mg/包）あるいは対照粉末茶（TACC含有量各0, 0.1, 0, 0 mg/包）を1日1包12週間摂取する無作為割付による単盲検試験を実施した。TACC摂取によりBMI高値者ほど内臓脂肪量の減少が大きく、ヒトにおける有用性が示された。ヒトの安静時および運動時（トレッドミル、5 km/h）の呼気分析から、TACC単回摂取のエネルギー消費と脂肪代謝に及ぼす影響を検討したところ、運動負荷時の脂肪燃焼量を有意に増加させ、TACCの脂肪燃焼促進作用が示された。TACCは運動時の脂肪燃焼量とBMI値との相関が強く、傾きも大きいことから、BMI高値者ほどTACC摂取の脂肪燃焼に対する作用が顕著だと考えられる。安全性については、12週間継続摂取試験において、TACC摂取と因果関係を持つ有害な事象は認められなかった。また、過剰摂取した時の安全性を調べるため、健常者13名を対象に3倍量のTACC粉末茶を単回あるいは4週間継続摂取する試験を実施した。血圧、心拍数および血清成長ホルモン濃度は摂取前後で変化せず、健康状態の低下もみられないことから、複合化による安全性への悪影響がないことが示された。

本研究は、機能性食品の開発を目差して食品成分の複合化により、安全性への問題を引き起こすことなく肥満を軽減させる作用が増強されることを、TACCやCASLの複合組成物で明らかにした。TACCの抗肥満作用は、肝臓の脂肪合成抑制、末梢の脂肪分解促進およびエネルギー消費量増加を介した機序であることが示唆され、TACC摂取後に軽度な運動を行なうと脂肪燃焼量が有意に増加し、その効果はBMI高値者ほど

顕著に現れることが示された。CASLの抗肥満作用は、脂肪分解促進、脂肪酸代謝（ β 酸化）促進、および肝臓での脂肪合成抑制を介した機序であることが示唆され、CASLは4成分の異なる作用機序により相加あるいは相乗的に作用すると示唆された。この成果が生活習慣病のリスクを軽減することを目的として補助的に活用され、健康体を維持するのに貢献するものと期待したい。

論文審査の結果の要旨

近年、運動不足や食生活の変化により肥満は増加の一途を辿っており、生活習慣病リスクの増大が懸念されている。肥満の軽減や脂質代謝の改善に関与する成分は様々な食品中に見出されているが、単一成分を一般的な食事から有効量摂取することは非常に困難である。本研究は、機能性食品としての抗肥満組成物の開発を目的に、脂質代謝の促進や脂肪合成の抑制が期待されるアルギニンとカフェインを主成分として選定し、多成分の組合せの有用性について、TACC (combination of thiamin, arginine, caffeine, and citric acid) と、CASL (combination of caffeine, arginine, soy isoflavones and L-carnitine) を例として、それらが抗肥満作用（マウスを用いた末梢脂肪分解の促進、肝臓脂肪合成の抑制、肝臓トリグリセリド含量の減少、脂肪組織重量の減少や、培養細胞を用いた脂肪酸 β 酸化の増加、脂肪蓄積の抑制などを指標に総合的に評価）を示すことを明らかにした。また、TACCについてはヒトでの臨床試験を行い有用性および安全性に問題がないことを示した。

これらの結果は、TACCやCASLなどの食品成分の複合化が、生活習慣病のリスク軽減に有用であることを示しており、機能性食品の開発に貢献するものであり、博士（薬学）の学位授与に値するものである。