

## 脂質構造異性体による nutraceutical delivery

永尾 晃治

## はじめに

ドラッグデリバリーシステムは、薬物を適量・適時・適所に運搬することで、その治療効果を高めつつ、副作用の危険性を抑えることを目的とした技術である。同様に、食事成分由来の機能性 (nutraceutical function) についても、消化管腔内での bioaccessibility (生体到達度)・absorption (吸収)・transformation (変質) を制御できる食品の形質・形状を設計することで、その bioavailability (生理学的利用効率) を最大化することが期待される<sup>1)</sup>。現在、リポソーム (liposomes), エマルジョン (emulsions), 生体高分子ナノ粒子 (biopolymer nanoparticles), マイクロゲル (microgels), 植物澱粉粒 (starch granules) などのさまざまな担体を用いた方法により、親水性・親油性の機能性成分・栄養素・香気成分・プロバイオティクスなどを効率的に輸送する技術の開発が行われている<sup>2,3)</sup>。

筆者らはかねてより、メタボリックシンドロームにおける糖・脂質代謝異常に対する機能性脂質の評価を行っており、その中でグリセロ脂質の構造異性体に nutraceutical delivery に資する可能性を模索している。

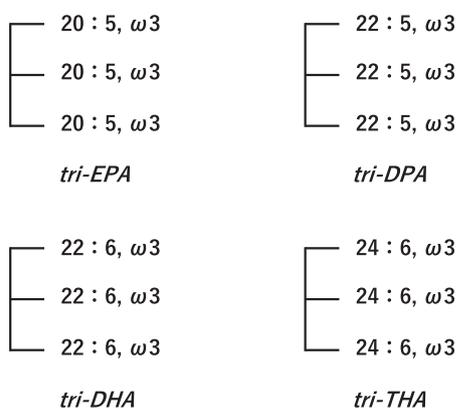
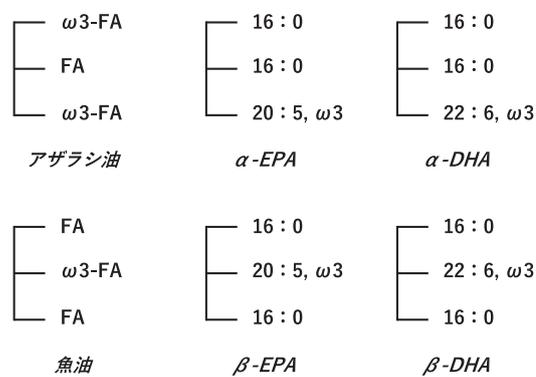
## トリアシルグリセロール異性体の可能性

食品中にもっとも多く含まれる脂質はトリアシルグリセロールであり、その栄養生理作用は、結合している脂肪酸の種類により大きく影響を受ける。

脂質代謝、特に中性脂肪代謝に顕著な影響を及ぼすも

のとしては、 $\omega 3$  脂肪酸が結合した分子種があげられる。先に筆者らが、エイコサペンタエン酸 (EPA, 20:5,  $\omega 3$ ), ドコサペンタエン酸 (DPA, 22:5,  $\omega 3$ ), ドコサヘキサエン酸 (DHA, 22:6,  $\omega 3$ ) およびテトラコサヘキサエン酸 (THA, 24:6,  $\omega 3$ ) について、肝臓モデル細胞における新規脂質合成能に及ぼす影響を検討したところ、 $\omega 3$  脂肪酸の鎖長が長く2重結合数が多いほど、その抑制作用が強いことが示された (THA > DHA > DPA > EPA)<sup>4)</sup>。つづいて、それらのトリアシルグリセロールについて *in vivo* で行った比較試験でも、*in vitro* の場合と同様に、より長鎖で高度不飽和な  $\omega 3$  脂肪酸が結合した分子種ほど、肥満モデルマウスの肝臓における脂肪酸合成を強く抑制し、脂肪肝改善作用を強く発揮することが示されている (tri-DHA > tri-DPA > tri-EPA, tri-THA > tri-DHA > tri-EPA)<sup>5,6)</sup> (図1)。

ヒトがトリアシルグリセロールを摂取すると、膵リパーゼによる *sn*-1 位および *sn*-3 位の加水分解を受けて遊離脂肪酸と 2-モノアシルグリセロールになるが、2-モノアシルグリセロールは小腸上皮細胞に吸収された後、トリアシルグリセロールに再構築されるため、*sn*-2 位の脂肪酸はほぼ入れ替わらない。このような消化吸収特性との関わりから、トリアシルグリセロールにおけるグリセロール骨格への  $\omega 3$  脂肪酸の結合位置が異なる異性体間で、栄養生理作用の違いが研究されてきた。古くは、 $\omega 3$  脂肪酸がグリセロール骨格の  $\beta$  位 (*sn*-2) に多い魚油と  $\alpha$  位 (*sn*-1 および *sn*-3) に多いアザラシ油の作用を比

図1.  $\omega 3$  脂肪酸含有トリアシルグリセロール分子種図2.  $\omega 3$  脂肪酸含有トリアシルグリセロール異性体

著者紹介 佐賀大学農学部生物資源科学科生命機能科学コース (教授) E-mail: knagao@cc.saga-u.ac.jp

較した研究が知られている<sup>7,8)</sup>(図2)。 $\omega$ 3脂肪酸含量が等量になるようにラットに摂取させたところ、アザラシ油の方が中性脂肪低下作用が強く、血小板凝集作用のあるトロンボキサン $A_2$ 産生能が低い結果となり、 $\omega$ 3脂肪酸が $\alpha$ 位にある方が血栓症や動脈硬化症の予防に有効性が高い事が示唆されている。筆者らも、EPAおよびDHAを $\alpha$ 位( $\alpha$ -EPA,  $\alpha$ -DHA)もしくは $\beta$ 位( $\beta$ -EPA,  $\beta$ -DHA)に配置したトリアシルグリセロール異性体を調整し、マウスの脂質代謝に及ぼす影響を検討した<sup>9)</sup>(図2)。その結果、 $\alpha$ -EPAが有意に肝臓コレステロールを低下させ、血小板凝集抑制能の指標であるプロスタグランジン $I_2$ /トロンボキサン $A_2$ 比を増加させた。またDHAについては、 $\alpha$ 位よりも $\beta$ 位にある方が脂肪酸合成を抑制し、中性脂肪やコレステロールを低下させた。今後は、結合位置の違いによる生理作用の強さの違いにおいて、EPAとDHAで傾向が異なった理由について、より詳細な検討が必要である。

### 複合脂質異性体の可能性

食品中には、量は少ないが多数の複合脂質が存在する。複合脂質の成分のなかで、リンと糖はもっとも特徴的な成分であり、リンを含むグリセロ脂質をグリセロリン脂質、糖を含むグリセロ脂質をグリセロ糖脂質とよぶ。

ヒトが摂取したグリセロリン脂質は、胆汁中のホスホリパーゼ $A_2$ の作用により遊離脂肪酸とリゾリン脂質に分解され、小腸上皮細胞に取り込まれたのち再合成される。1,2-ジアシルグリセロールに結合したリン酸化合物の種類によって、グリセロリン脂質にはさまざまな分子種が存在するが、コリンが結合したホスファチジルコリン(PC)は鶏卵などに多く含まれ、病態モデルラットの脂肪肝に対して改善作用を示すことなどが分かっている<sup>10)</sup>。また魚卵中には、その構成脂肪酸として $\omega$ 3脂肪酸が含まれる $\omega$ 3-PCが豊富に存在し、筆者らが行った肥満モデル動物を用いた評価試験では、鶏卵由来PCと比べて、より有意な脂質低下作用を発揮し、肥満誘発性病態を改善することが示された<sup>11)</sup>。さらに魚卵の $\omega$ 3脂肪酸は $sn$ -2位に結合しているが、ノリとして食用されている紅藻 *Pyropia yezoensis* には、位置異性体である  $sn$ -1 EPA-PC が含まれており<sup>12)</sup>、今後の研究において $\omega$ 3脂肪酸含有リン脂質異性体間で栄養生理作用を比較することも興味深い(図3)。

イノシトールが結合したホスファチジルイノシトール(PI)は、生体内では細胞膜に存在して情報伝達に関わっている重要な分子であるが、食品中にも豆類や種子などに含まれている(図3)。筆者らは大豆由来PIをメタボリックシンドロームモデルラットに摂取させることで、

非アルコール性脂肪肝を顕著に改善し、その作用機序として脂肪組織由来の善玉アディポサイトカイン：アディポネクチン上昇作用が関与していることを報告した<sup>13)</sup>。*myo*-Inositolには、かねてから抗脂肪肝作用が知られていたが、アディポサイトカイン産生への影響は知られていない。しかしながら、他の研究者による放射線ラベルしたPIの経口投与実験により、ほとんどのイノシトールは吸収の段階で遊離するものの、一部はPIのまま取り込まれて血流を循環することが示されていることから<sup>14)</sup>、脂肪組織まで運ばれてアディポサイトカイン産生調節能を発揮した可能性もあり得ると考えている。

コリンの吸収効率がPC形態で上昇することや<sup>15)</sup>、PCの脂肪酸組成により認知機能に及ぼす影響が変化すること<sup>16)</sup>なども併せて考えると、現段階では夢想到過ぎないかもしれないが、さまざまな親水性機能性成分をリン脂質に結合することで、多様な臓器で機能性(脂肪酸部分の機能性との相補/相乗効果も期待)を発揮できるbioavailabilityの高い新規機能性食品素材を開発できるのではないかと期待している。

1,2-ジアシルグリセロールに炭水化物がグリコシド結合したグリセロ糖脂質は、ガラクトースが一つ結合したモノガラクトシルジアシルグリセロール(MGDG)とガラクトース二つが結合したジガラクトシルジアシルグリセロール(DGDG)が代表的なものとして、葉・種子・藻類などに存在する。MGDGやDGDGには抗炎症作用などの生理活性が*in vitro*で報告されているが<sup>17)</sup>、経口摂取すると、消化管内で消化酵素によって速やかに脂肪酸とガラクトシルグリセロール(MGG, DGG)に分解され、後者は体内に吸収されずに盲腸に運ばれる<sup>18)</sup>。吸収されないガラクトシルグリセロールが腸管粘膜細胞や腸内細菌叢に及ぼす影響についてはいくつかの研究が行われているようであるが、ノリ(紅藻 *Pyropia yezoensis*)には、EPA含有グリセロ糖脂質が含まれているため<sup>12,19)</sup>、吸収される $\omega$ 3脂

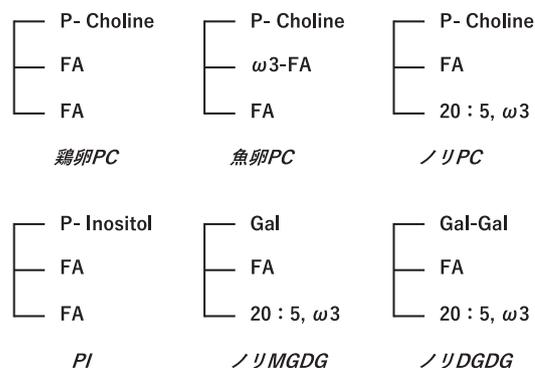


図3. 複合脂質分子種と位置異性体

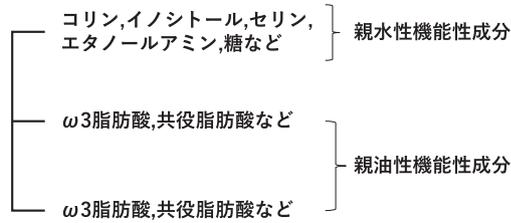


図4. 効率的 nutraceutical delivery に資する脂質構造異性体

脂肪酸と吸収されないガラクトシルグリセロールが、なにかしらの協調的な肥満誘発性病態改善作用を発揮できないかを今後の研究的興味としたい（図3）。

### おわりに

グリセロ脂質は、その構造中に親水性部分と親油性部分を共存させる優秀な輸送担体である（図4）。筆者らが用いた複合脂質は主に天然物由来であったために、ω3脂肪酸・コリン・イノシトール・ガラクトースなどの組合せが限られていたが、さまざまな分野の研究者が興味を持つことで更なる機能性分子の共存を実現させ、より効率的な nutraceutical delivery に資する新規機能性脂質が創成されることを期待している。

### 文 献

- 1) McClements, D. J. *et al.*: *Annu. Rev. Food Sci. Technol.*, **6**, 299 (2015).
- 2) McClements, D. J.: *J. Food Sci.*, **80**, N1602 (2015).
- 3) Qii, X. and Tester, R. F.: *Food Chem.*, **271**, 182 (2019).
- 4) Nagao, K., *et al.*: *J. Oleo Sci.*, **63**, 979 (2014).
- 5) Gotoh, N. *et al.*: *J. Agric. Food Chem.*, **57**, 11047 (2009).
- 6) Gotoh, N. *et al.*: *J. Oleo Sci.*, **67**, 1597 (2018).
- 7) Yoshida, H., *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **60**, 1293 (1996).
- 8) Yoshida, H. *et al.*: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **45**, 411 (1999).
- 9) Yoshinaga, K. *et al.*: *J. Nutr. Biochem.*, **26**, 57 (2015).
- 10) Buang, Y. *et al.*: *Nutrition*, **21**, 867 (2005).
- 11) Shirouchi, B., *et al.*: *J. Agric. Food Chem.*, **55**, 7170 (2007).
- 12) Araki, S. *et al.*: *Plant Cell Physiol.*, **28**, 761 (1987).
- 13) Shirouchi, B. *et al.*: *J. Agric. Food Chem.*, **56**, 2375 (2008).
- 14) Shimizu, K. *et al.*: *J. Agric. Food Chem.*, **58**, 11218 (2010).
- 15) Smolders, L. *et al.*: *Nutrients*, **11**, 2758 (2019).
- 16) Nagta, T. and Nishizaki, T.: *Lipids Health Dis.*, **10**, 25 (2011).
- 17) Ulivi, V. *et al.*: *Arthritis Res. Ther.*, **13**, R92 (2011).
- 18) Sugawara, T. and Miyazawa, T.: *J. Nutr. Biochem.*, **11**, 147 (2000).
- 19) Yanagita, T. *et al.*: *Archiv. Biochem. Biophys.*, **691**, 108486 (2020).