

## お知らせ

当研究所では毎年、オープンハウス(研究所一般公開)を開催し、地域の皆様をはじめ、国民の皆様へ研究内容のご紹介や健康チェック、栄養相談などを実施しています。

本年度は平成19年9月29日(土)に開催しますので、ぜひご来場ください。



オープンハウス2007のページ [http://www.nih.go.jp/eiken/info/pdf/seminar\\_0929.pdf](http://www.nih.go.jp/eiken/info/pdf/seminar_0929.pdf)

## 目次

### 研究プロジェクト紹介 ..... 2

いまメタボリックシンドロームプロジェクトでは …… 門脇 孝 原 一雄

### 研究成果紹介 ..... 3

食事摂取量と血中レプチン濃度との関連:

18~22歳の女子学生424人の横断研究 …… 村上健太郎 佐々木 敏

高脂肪食誘導性のインスリン抵抗性に対する

代償性膵β細胞過形成の分子メカニズム …… 門脇 孝 窪田 直人

「筋萎縮」の新規モデル動物の発見

骨格筋特異的PGC-1α過剰発現によるミトコンドリア増加と

筋萎縮(1) ..... 三浦 進司

明日葉摂取によるラット血清・肝臓脂質プロファイルおよび

体脂肪蓄積に及ぼす影響について ..... 永田 純一

### 研究所紹介 ..... 7

### トピック ..... 8

厚生労働省の健康政策と独立行政法人

国立健康・栄養研究所のかかわり ..... 吉池 信男

※本ニュースレターは当研究所のホームページ (URL: <http://www.nih.go.jp/eiken/index.html>) でも公開しています。インターネットによる定期的な配信をご希望の方は、ホームページよりお申し込み下さい。

# 研究プロジェクト紹介

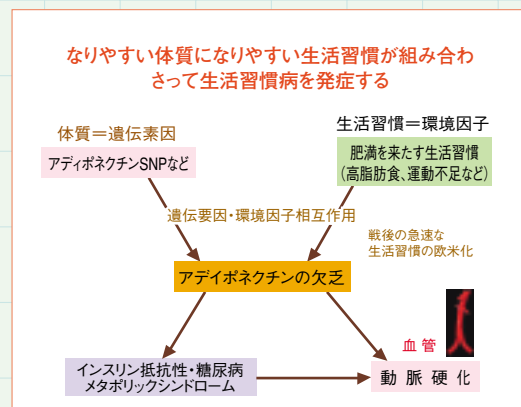
## 今、メタボリックシンドロームプロジェクトでは

臨床栄養プログラム プログラムリーダー **門脇原**  
メタボリックシンドロームプロジェクトリーダー

**孝一雄**

最近、日本では生活習慣病の患者さんの数が増えており、糖尿病では約740万人もいらっしゃると言われていています。糖尿病などの生活習慣病は、生活習慣病になりやすい体質に、ファーストフードに代表される脂肪分の多い食事や自動車によってあまり歩かないなどの生活習慣が組み合わさって発症すると考えられています。この研究では、アンケート調査に基づいた栄養素の摂取量や身体活動と、生活習慣病を引き起こしやすいしている遺伝子の組み合わせが、どのように肥満や血糖値に影響を及ぼしているかを検討しています。まず、私たちは、まず生活習慣病に関連した遺伝子を、SNP(スニップと呼んでいる)といわれていて、ヒトゲノム(体の設計図のようなもの)の中で個人によって違う配列の箇所を利用した検討で明らかにしてきました。詳しい原理はここでは省略しますが、私たちの検討では、ヒトゲノムの中には、日本人で特に糖尿病になりやすくしている遺伝子の箇所が9箇所以上存在することが分かっています。その中の一箇所は、アディポネクチンという脂肪細胞(太ると肥大化する)で豊富に存在し血液の中にも分泌されている遺伝子であったのです。アディポネクチンのSNPがGという文字の場合、Tの文字である人に比べて2倍も糖尿病になり易いことが分かったのです。更に面白いことは、体重が多い人ではこのSNPの影響がやせた人に比べて強くなっていました。体重が多い人は、脂肪を多く含んだ食品を摂取していると考えられます。この結果から、食生活と体質(遺伝素因)が組み合わさるとしても生活習慣病になり易いということが分かるのではないのでしょうか。これが「栄養・遺伝相互作用」といわれる現象で、私たちは、アディポネクチン以外にもこのような現象が見られないか、ある地域の方々に協力して頂きながら研究を進めています。糖尿病になり易い体質を形成している遺伝子については、私たちの研究も

含めて複数見つかってきています。脂肪細胞で働くPPAR $\gamma$ という遺伝子、インスリンという血糖を調節している大事なホルモンを作っている膵臓で働くHNF4 $\alpha$ という遺伝子、先ほども出てきましたアディポネクチンの働きを伝えるAMPキナーゼという遺伝子などが日本人の糖尿病になり易い体質の一部であることを発表しています。また、最近欧米の研究者からヒトゲノムのなかから糖尿病になり易い遺伝子を一網打尽に見つけることができる方法をつかっていくつかの遺伝子が糖尿病に関係していることが分かったと発表がありました。現在私たちもその結果が正しいかどうか検証作業を行っているところです。このように、最近、生活習慣病になりやすくしている遺伝子は続々と見つかってきているのですが、大切なことは冒頭でも述べましたように、遺伝だけでは生活習慣病にならないということです。なりやすい体質になりやすい生活習慣が組み合わさって発症するという、なりやすい体質といっても一つの遺伝子が決めているのではなく多くの遺伝子が組み合わさっているということです。私たちは、この研究を通して、どのような遺伝子たちがどのような生活習慣と組み合わさって日本人で糖尿病・メタボリックシンドロームを増やしているか、その具体像を明らかにすることが出来ればと思っています。



# 食事摂取量と血中レプチン濃度との関連： 18～22歳の女子学生424人の横断研究

栄養疫学プログラム 協力研究員 **村上健太郎**  
プログラムリーダー **佐々木 敏**

血中レプチン濃度は肥満度（BMI：体重（kg）を身長（m）の2乗で割った値）と非常に強く関連します。しかし、この強い関連にもかかわらず、血中レプチン濃度には、たとえ同じようなBMIや体脂肪の集団であっても、かなりの個人間変動があります。よって、肥満度や体脂肪以外にも血中レプチン濃度に影響を与える要因があると考えられます。レプチン濃度はのちの体重増加や循環器疾患の発症に関連していると考えられるので、レプチン濃度に関連する修正可能な生活要因（たとえば、食習慣）を検討するのは、予防医学の観点から見ると非常に重要です。しかし、食事要因と血中レプチン濃度の関連はあまりわかっておらず、とりわけ、非欧米諸国の人々や、若年成人を対象とした研究が少ないのが現状です。そこで、若年日本人女性を対象に、栄養素および食事摂取量と血清レプチン濃度との関連を調べてみました。

調査に協力してもらったのは、18～22歳の女子大学生424人です。過去1か月間に食べたものを詳しく尋ねる食習慣質問票（DHQ）を使って、栄養素および食品の摂取量を計算しました。また、早朝空腹時に採血を行い、血清レプチン濃度を測定しました。

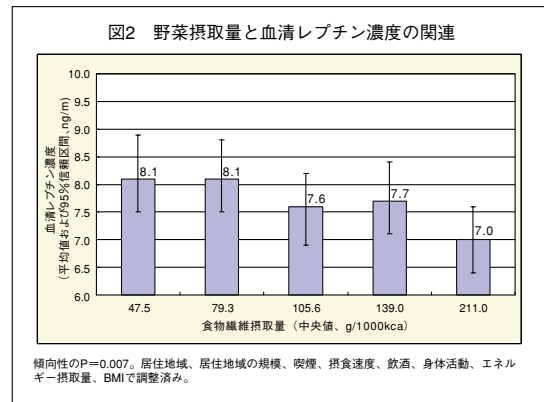
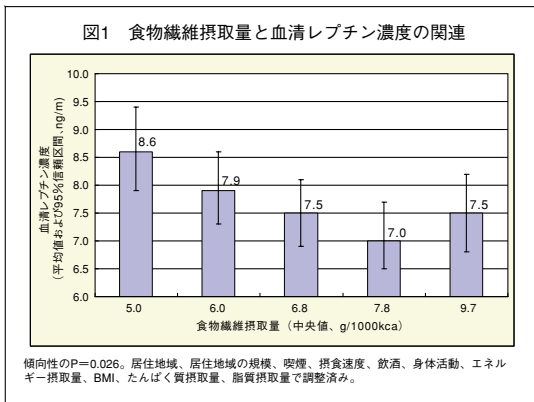
栄養素のなかで、血清レプチン濃度と関係があったのは、食物繊維でした。図1に示すように、食物繊維摂取量が増えるほど、血清レプチン濃度が低くなる、という結果が得られました。また、食品レベルでみると、血清レプチン濃度と関係があったのは、野菜類および豆類でした。図2に示すように、野菜摂取量が増えるほど、血清レプチン濃度が低く

なる、という結果が得られました。同様の関連が、豆類とレプチンにおいてもみられました。これらの結果は、数少ない先行研究の結果とおおむね一致するものでした。

科学研究において最も重要なのは、結果ではなく、研究方法の質です。この研究で使用した食習慣に関する質問票は、より正確と考えられる食事記録やその他の食事摂取量の生体指標と比較した基礎研究において、その有用性が科学的に証明されているものです。また、血中レプチンと関係しそうな、食習慣以外の生活習慣（身体活動、喫煙、アルコール摂取など）やそのほかの要因（居住地域、居住地域の規模、肥満度）も食習慣や血中レプチンと同時に尋ねておいて、このような要因が血中レプチンに与える影響を統計学的に取り除いた上で、食事と血中レプチンの関係を調べています。このように、今回の研究の質はかなり高いと考えてよいでしょう。

ただし、どんな研究でも、それ1つでは科学的な根拠としてはじゅうぶんではありません。日本人を対象としたていねいな研究がもっとたくさん行われなければならないのは言うまでもないでしょう。

出典：Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, Goda T, Oka J, Baba K, Ohki K, Watanabe R, Sugiyama Y. Nutrient and food intake in relation to serum leptin concentration among young Japanese women. *Nutrition* 2007；23：461-8.



# 高脂肪食誘導性のインスリン抵抗性に対する 代償性膵β細胞過形成の分子メカニズムの解明

臨床栄養プログラム プログラムリーダー 門脇 孝  
栄養療法 プロジェクトリーダー 窪田 直人

近年、我が国においては糖尿病患者数が急増していますが、その原因には、日本人が欧米人に比し膵β細胞のインスリン分泌能が低く（遺伝的素因）、高脂肪食などの食事内容の欧米化や運動量の低下といった変化（生活習慣要因）による肥満・インスリン抵抗性状態に対して、これを十分に代償できないことが考えられます。そこで本プロジェクトでは、グルコース応答性インスリン分泌（GSIS）低下により耐糖能異常を示すモデル動物として、我々が遺伝子操作によって作製した膵β細胞特異的グルコキナーゼヘテロ欠損マウス（Gck+/-マウス）を使用し、高脂肪食（HF；high fat diet）を負荷して肥満を惹起させた上で、耐糖能やインスリン抵抗性に加え、インスリン分泌能や膵β細胞量に関して検討を行いました。

具体的には、日本人のモデルとしてのGck+/-マウスと欧米人のモデルとしての野生型マウス各々に対して、洋食に相当するHF（脂肪含量32%）と、伝統的な和食を模した高炭水化物食（HC；high carbohydrate diet）（脂肪含量4.0%）を投与しました。

Gck+/-マウス、野生型マウスとも20週間のHF負荷によってHC負荷群と比較して有意な肥満と脂肪細胞の肥大化、高FFA血症をきたしましたが、インスリン抵抗性悪化の程度に関してはGck+/-マウス・野生型マウス間に差を認めませんでした。しかしながら、糖負荷試験を行うと、HF負荷野生型マウスは代償性高インスリン血症によりほぼ正常な耐糖能を維持したのに対し、HF負荷Gck+/-マウスは代償性高インスリン血症を欠き、耐糖能が悪化して糖尿病を発症しました。さらに興味深いことに、HF負荷Gck+/-マウスの膵組織像では膵島増大が認められず、膵β細胞増殖能は低下していました。単位膵β細胞あたりのGSISに関しては、膵β細胞における脂肪毒性を反映して、HC負荷群に比較してHF負荷群では、Gck+/-マウス・野生型マウスともに同程度に低下しておりましたので、HF負荷Gck+/-マウスにおける代償性高インスリン血症の欠如は、主に代償性膵β細胞過形成障害によるものと考えられました。

次にHF誘導性のインスリン抵抗性に対する代償性膵β細胞過形成障害の分子メカニズムを明らかにすべく膵島のDNAチップを行い、網羅的に遺伝子発現を解析しました。驚くべきことに、HF負荷野生型マウスと比較してHF負荷Gck+/-マウスでは、イン

スリンシグナルの鍵分子であるインスリン受容体基質（RS）-2の発現が-25倍と最も減少していました。その上流のIGF-1受容体、下流のPKC-1の発現も低下していました。蛋白レベルにおいてもHF負荷Gck+/-マウスの膵島ではHF負荷野生型マウスで認められるIRS-2の発現上昇を欠くことを確認しました。

そこで膵β細胞IRS-2過剰発現マウスを作出し、Gck+/-マウスと交配することでIRS-2の補充によりHF負荷Gck+/-マウスの表現型がrescueされるか検討しました。コントロールのHF負荷Gck+/-マウスと比較して膵β細胞にIRS-2を補充したHF負荷Gck+/-マウスでは、膵β細胞増殖能の回復と膵島増大が認められ、単位膵β細胞あたりのGSISに変化はなかったのですが、個体レベルでの耐糖能が部分的に改善しました。

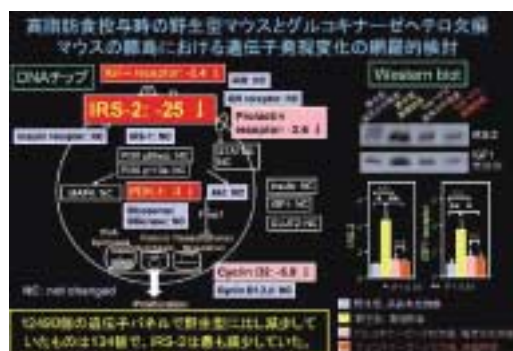
さらに検討を進めたところ、HF負荷Gck+/-マウスの膵島では、CREBリン酸化の減弱とFoxO-1の顕著な核内局在を認めることを見出しました。前者はIRS-2発現亢進の欠如に、後者はPdx-1の発現制御を介して膵β細胞の増殖に関与している可能性が考えられました。

以上から、HF誘導性のインスリン抵抗性に対する代償性膵β細胞過形成にグルコキナーゼ、IRS-2は重要な役割を果たしていることが明らかとなりました。

出典：Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N, Matsui J, Suzuki R, Komeda K, Hara A, Toyoda Y, Miwa I, Aizawa S, Tsutsumi S, Tsubamoto Y, Hashimoto S, Eto K, Nakamura A, Noda M, Tobe K, Aburatani H, Nagai R, Kadowaki T.

“Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance.”

Journal of Clinical Investigation 117 : 46-257, 2007.



# 「筋萎縮」の新規モデル動物の発見 骨格筋特異的PGC-1 $\alpha$ 過剰発現によるミトコンドリア増加と筋萎縮

基礎栄養プログラム 三浦 進司

転写共役因子のPPAR $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) はミトコンドリア生合成を促進する。筋肉では寒冷刺激や運動により一過性に発現増加し、ミトコンドリアを増やして脂肪酸の燃焼を促進していると考えられている。我々のグループでは、骨格筋特異的にPGC-1 $\alpha$ を過剰発現させたトランスジェニックマウス (PGC-1 $\alpha$ マウス) を作製し、その骨格筋の変化について検討したところ、ミトコンドリアの増加と筋肉の赤筋化などを認めた(1)。今回、さらに詳細に検討したところ(2)、PGC-1 $\alpha$ マウスの基礎代謝量の増加と、単離ミトコンドリアの呼吸鎖活性の増加を認めた。しかし、このミトコンドリアの呼吸鎖のほとんどは酸素消費(呼吸)とエネルギー産生が共役せずにATPを合成しない脱共役呼吸活性であった。これにともない、PGC-1 $\alpha$ マウス筋肉内のATP量は著しく減少していた。PGC-1 $\alpha$ マウスを25週齢まで飼育すると、type2B線維の多い筋肉、いわゆる白筋において筋線維の著しい萎縮を認めた。以上、PGC-1 $\alpha$ マウスの骨格筋ではミトコンドリアの脱共役呼吸亢進にともないATP産生量が低下し、筋萎縮を引き起こすことがわかった。

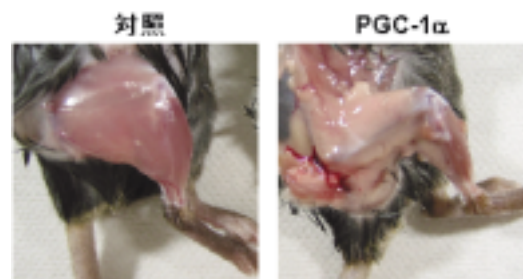
今回のモデルマウスは筋肉にPGC-1 $\alpha$ が常に過剰発現しており、生理的な条件でのPGC-1 $\alpha$ の発現増加が筋萎縮を引き起こすことは考えにくい。しかし、ミトコンドリア機能異常に起因する筋萎縮や、老化とともに起こる筋萎縮サルコペニア (PGC-1 $\alpha$ マウスと同じく白筋が萎縮し、その原因の一つにミトコンドリア機能低下が考えられている) では、同様の変化が起こっている可能性がある。実際、Luft病と呼ばれる筋萎縮を起こす疾患はPGC-1 $\alpha$ マウスと同様の病態を示す。

寿命の延長に伴い、生活の質 (QOL) の向上や健康寿命の延伸が社会的な課題となっている。その一環として運動器 (筋骨格系) の機能保全への関心が高まっており、国連及びWHOは2000年~2010年を「The Bone and Joint Decade (運動器の10年)」と位置づけている。

骨格筋は人体で最大の組織であり、エネルギー代謝、糖取込み、運動において重要な役割を果たすことが知られている。「寝たきり」や「ギブス固定」等により骨格筋を使わない状態が続くと骨格筋量が減少して機能低下に至り(廃用性筋萎縮)、老化によっても骨格筋量が減少して(サルコペニア)、QOLの低下をひき起こす。従来、骨粗鬆症に比較して骨格筋量の減少の分子機構やその効果的な予防法に関する研究は非常に少なく、その分子機構には不明の点が多い。今回報告したPGC-1 $\alpha$ マウスは、以前我々が作製した廃用性筋萎縮のモデルマウスであるFOXO1マウス(3)とともに、骨格筋量減少の分子機構を解き明かすためのモデル動物として活用されることが期待される。

参考文献：

- 1) Miura, S., Kai, Y., Ono, M., and Ezaki, O.: Overexpression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1  $\alpha$  (PGC-1  $\alpha$ ) down-regulates GLUT4 mRNA in skeletal muscles. *J. Biol. Chem.* 2003 ; 278 : 31385-31390.
- 2) Miura, S., Tomitsuka, E., Kamei, Y., Yamazaki, T., Kai, Y., Tamura, M., Kita, K., Nishino, I., and Ezaki, O.: Overexpression of peroxisome proliferators-activated receptor  $\gamma$  co-activator-1  $\alpha$  leads to muscle atrophy with depletion of ATP. *Am. J. Pathol.* 2006 ; 169 : 1129-1139.
- 3) Kamei, Y., Miura, S., Suzuki, M., Kai, Y., Mizukami, J., Taniguchi, T., Mochida, K., Hata, T., Matsuda, J., Aburatani, H., Nishino, I., and Ezaki, O.: Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated Type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control. *J. Biol. Chem.* 2004 ; 279 : 41114-41123.



# 明日葉摂取によるラット血清・肝臓脂質プロファイルおよび体脂肪蓄積に及ぼす影響について

食品保健機能プログラム 永田 純一

明日葉（図1）は、房総半島、三浦半島、伊豆半島、伊豆諸島および紀伊半島東南の太平洋岸に生ずる日本固有のセリ科 *Angelica* 属の大型多年性植物です。原産地は八丈島と考えられています。漢江戸時代には、「アシタグサ」「ハチジョウソウ」などと呼ばれ痘瘡の治療に用いられていました。今日でも、民間療法として、利尿、強壮、催乳などの目的で用いられていますが、これらの効果は科学的な根拠に乏しく口承による効果と考えられます。

明日葉は、ビタミン類、ミネラル分が豊富であると共に食物繊維を豊富に含んでおり栄養価の高い食品です。近年、明日葉に含まれる機能性成分として注目されているのは、茎、葉、根の分泌組織より滲出する黄色の組織液中（黄汁）に含まれる様々なカルコン類です。

特に明日葉を含む「いわゆる健康食品」は、セルライト解消やダイエット効果などを標榜し、粉末、錠剤あるいはカプセルなどに加工された健康食品として広く市場に出回っています。明日葉カルコンは過形成を生じた結合組織の血管を拡張し、血液の循環を促すことで組織の循環障害を改善し、結節組織の消失を促すと考えられています。これまでセルライト解消や脂質代謝および脂肪燃焼に関連する明確な科学的エビデンスは得られていないのが現状です。

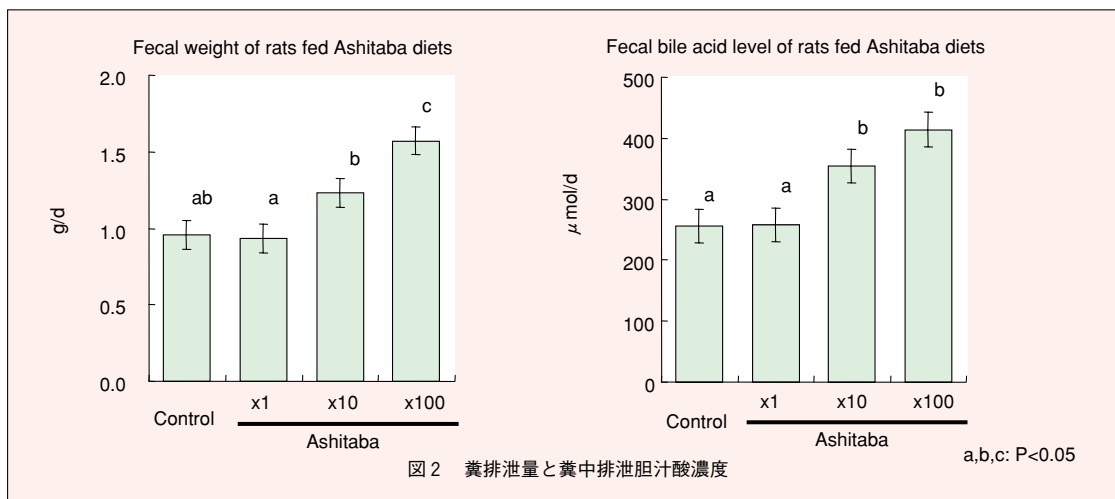
今回我々は、明日葉摂取と脂質プロファイル

および体脂肪蓄積に及ぼす影響を検討するため、人の明日葉摂取目安量をラット体重に換算した量（1倍量）から100倍量までの明日葉粉末を28日間与えた時の成長や血清・肝臓脂質濃度および体脂肪蓄積量を調べました。その結果、明日葉摂取は、体重増加量、体脂肪蓄積および脂質プロファイルに対して良好な生理学的有効性は観察されませんでした。有意な糞中胆汁酸排泄亢進を伴う糞排泄量の増加が認められました（図2）。これらから明日葉は食物繊維の供給源として効果的な植物であり、今回の実験で観察された作用を通して脂質代謝改善あるいは腸内環境改善を促す可能性が期待されます。

出典：Nagata J, Morino T, Saito M. Effects of dietary *Angelica keiskei* on serum and liver lipid profiles, and body fat accumulations in rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2007. 53, 133-137.



図1 明日葉写真 出典：Wikipediaより





# 厚生労働省の健康政策と 独立行政法人国立健康・栄養研究所のかかわり

研究企画評価主幹 吉池 信男

国立健康・栄養研究所は、平成13年3月までは厚生労働省が直接所管する「国」の研究機関でした。平成13年4月に“第一期生”として独立行政法人という組織に移行し、「国」からは独立した存在となりました。そして、それから6年以上が経ちました。

政府組織上は厚生労働省から少し離れたところに位置するようになりましたが、実は以前よりも厚生労働省の健康施策との結びつきは強くなりました。ちょっと意外なことと思われるかもしれませんが、これには理由があります。

独立行政法人には様々な役割や機能を有するものがありますが、研究機関の場合にはそもそも大きな自己収入と独立採算が見込まれる訳ではありません。基本的には、政府からの運営費交付金によりコアとなる研究が行われ、さらに様々な競争的研究費を獲得して研究を充実させていきます。独立行政法人の多くは5カ年の中期目標が所轄省庁の大臣から示され、それを遂行するために運営費交付金が手当されます。私どもは厚生労働大臣から中期目標をいただき、そのミッションは厚生労働省の健康政策を推進するための基盤となる研究が中心となります。現在の中期目標では3つの重点的課題があります。

①食事及び運動を介した糖尿病、メタボリックシンドローム等の予防対策、②日本人の食事摂取基準、健康日本21、国民健康・栄養調査、③食品保健制度、「健康食品」対策、といった厚生労働省の政策に密接にかかわる研究に重点が置かれています。

さらに、独立行政法人の役割として、独自性・自立性をもちながら、社会的ニーズや行政ニーズに応えることのできる成果が強く求められていることも重要です。実際に、先ほど紹介した研究課題に加えて、厚生労働省の各種ガイドラインの策定、政策の検討や各種審査等のための専門委員会に深くかかわっていると同時に、専門職や一般の方々への普及啓発のための様々な取組（セミナーの開催、ホームページ等を通じ

た情報提供等）にも重点的に取り組んでいます。研究所役職員が委員会の座長やワーキンググループのコアメンバーとして、厚生労働省の健康政策やガイドラインの検討・策定に大きな貢献を果たしたものを以下に挙げてみましょう。

- 健康づくりのための運動基準2006～身体活動・運動・体力～（2006年7月）
- 健康づくりのための運動指針2006〈エクササイズガイド2006〉（2006年7月）
- 「健康日本21」の中間評価（2006年7月）
- 妊産婦のための食生活指針（2006年3月）
- 食事バランスガイド（2005年6月）
- 日本人の食事摂取基準（2005年版）（2005年3月）
- 「健康食品」に係わる制度のあり方に関する検討（条件付きトクホ制度等）（2004年）
- 健康づくりのための食環境整備（2004年）
- 新開発食品評価調査部会（継続）

これらは、わが国の新しい健康政策の基盤となっているものです。今後これらの施策を推進していくためにも、私どもの研究所は最大限の努力をしていく所存です。

※研究所の様々な活動、実績に関する詳細については、「独立行政法人国立健康・栄養研究所研究報告」（<http://www.nih.go.jp/eiken/info/nenpo.html>）をご覧ください。

