

生活習慣病のリスク遺伝子保有者に 対する有効な抗糖化組成物

帯広畜産大学 グローバルアグロメディシン研究センター
農畜産学研究部門 准教授 三上 奈々

アカモク (*Sargassum horneri*)



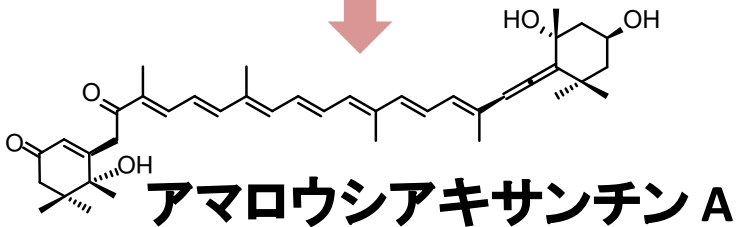
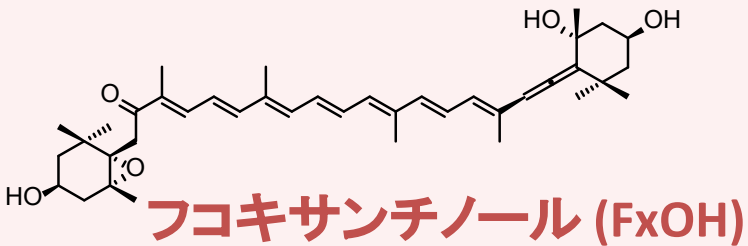
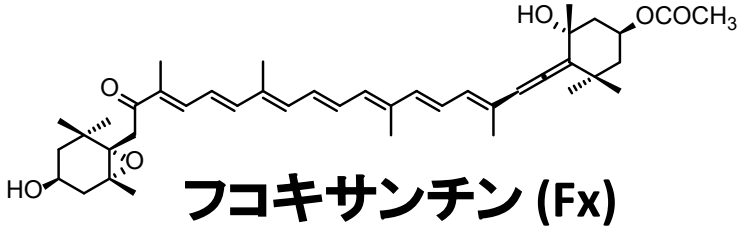
岩手県山田湾での収穫



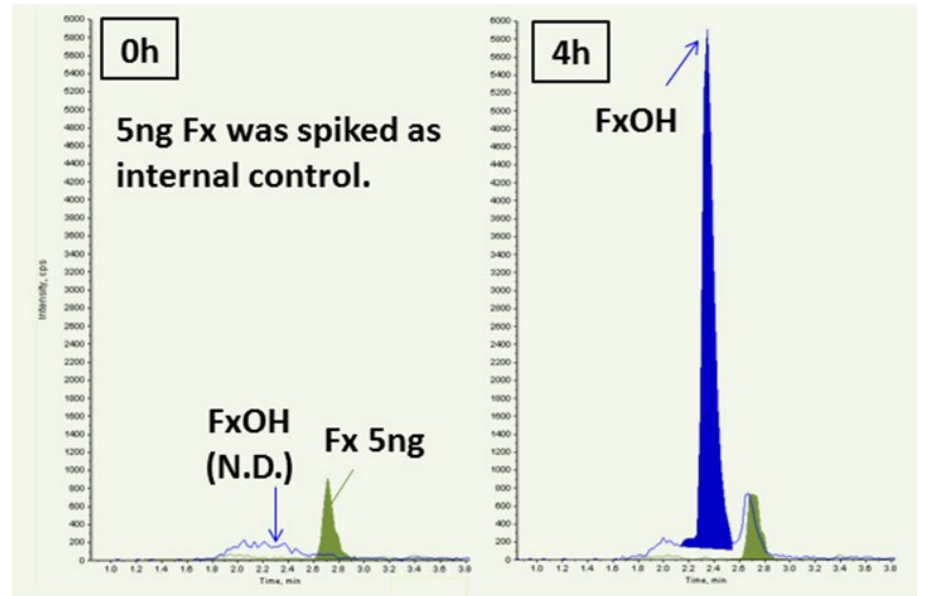
湯通ししてカットすると、ネバネバ、
シャキシャキとした食感になる

- 一部の地域で食用とされる以外は、雑海藻として扱われてきた
- 褐藻類で最もフコキサンチン含量が高い

フコキサンチンの代謝・吸収



Fx 22mg 単回投与後
(ヒト血清中のフコキサンチノールの定量)



Mikami et al. (2016)

- 血中のFxOHの検出により、生体内へのFxの取り込みが確認された

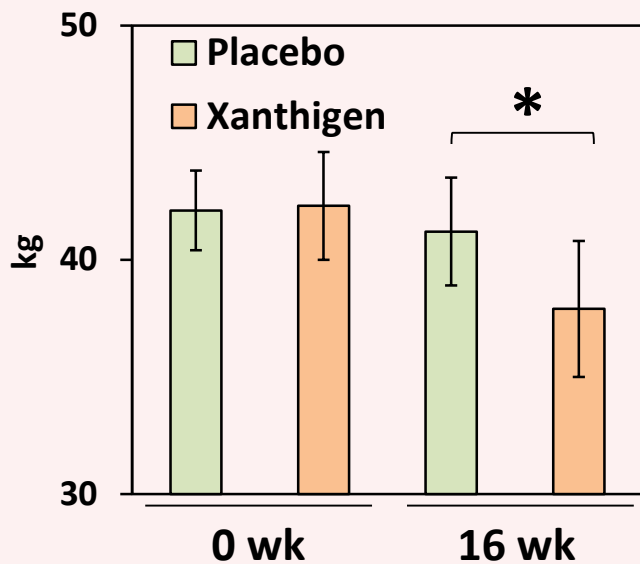
【細胞・動物】

抗ガン作用、抗肥満作用、抗糖尿病作用 等

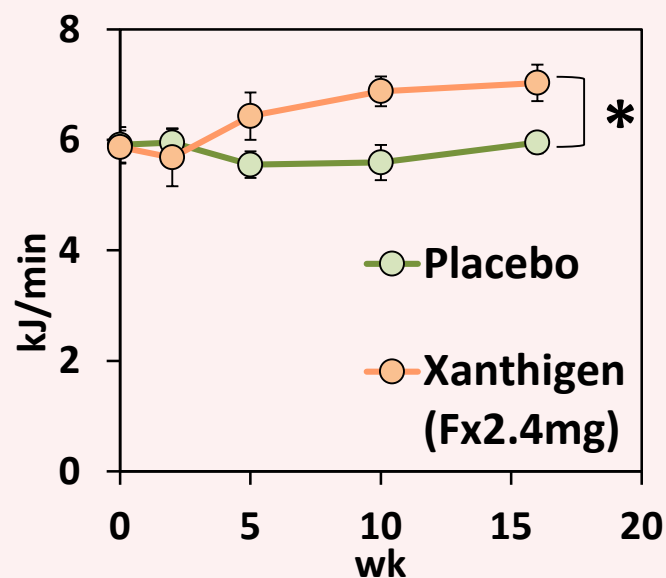
【ヒト】

抗肥満作用 (Abidov *et al*, 2010)

体脂肪量



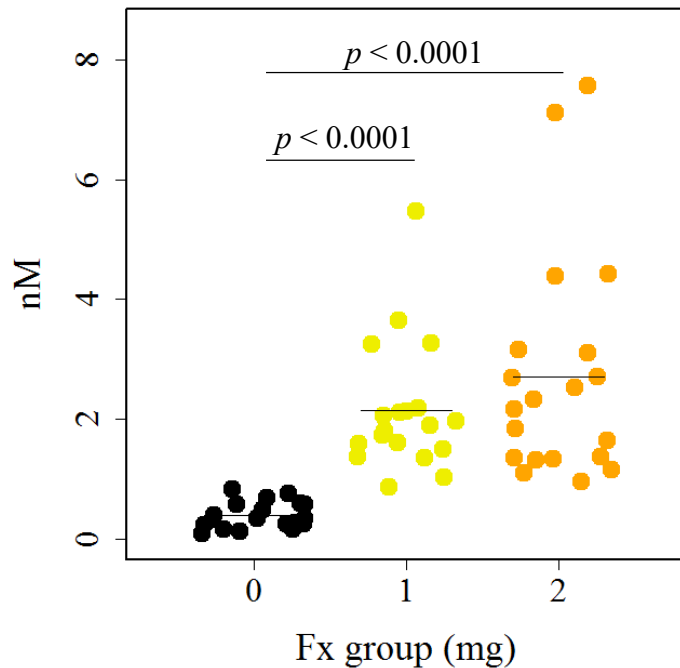
安静時エネルギー代謝量



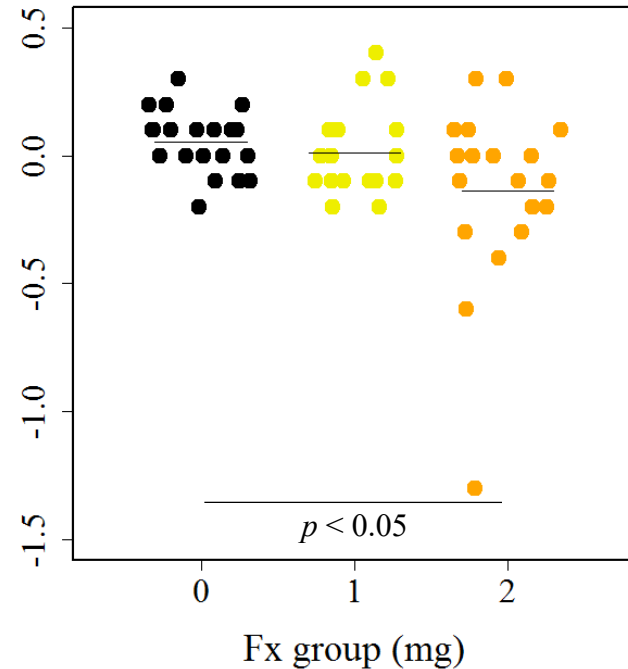
被験者; BMI ≥ 30 の肥満のロシア人女性

被験者; 標準体重と肥満の日本人成人60名

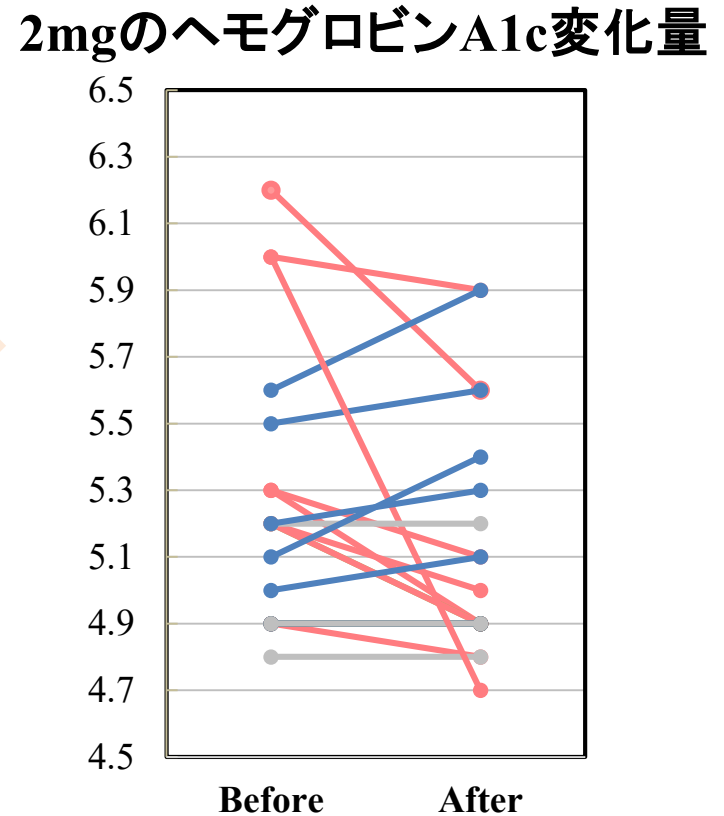
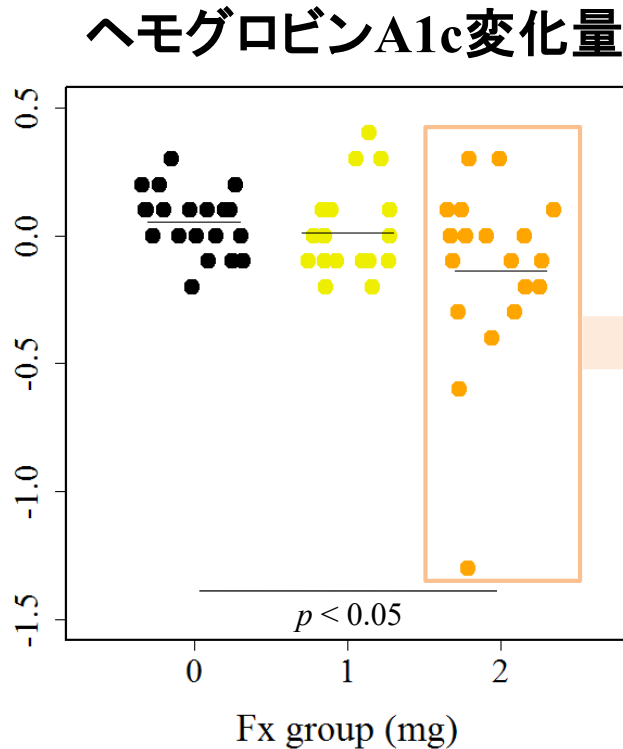
血清フコキサンチノール量



ヘモグロビンA1c変化量

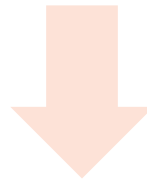


- 1mg又は2mgのFx摂取により、血清FxOHが有意に増加した
- 2mg群でヘモグロビンA1cが有意に低下した



- 同量のFx摂取でも効果には個人差がある
→ 遺伝的体質や生活習慣が影響か?

- 集団における健康機能性が注目され、
個々の体質はあまり考慮されてこなかった



すべての人に効果があるのかはわからない

Methods

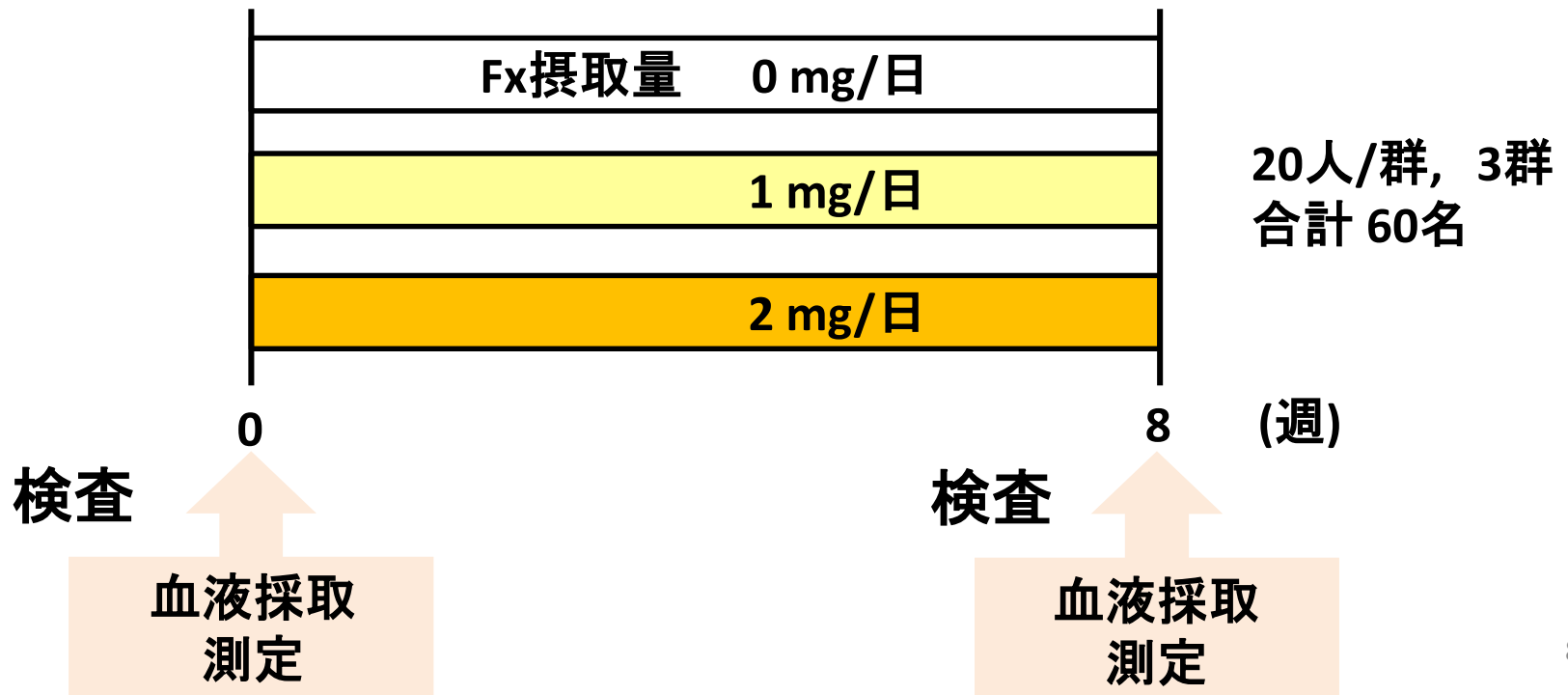
- 被験者: 北海道留萌地域在住の
健全な成人男女 (BMI22以上)

⇒ スクリーニング
同意取得



Fxカプセル
(アカモク由来
フコキサンチン油含有)

- 研究デザイン: 無作為化比較試験 (単盲検)



【血液生化学】 ヘモグロビンA1c, グリコアルブミン

【F_x取り込み】 血清フコキサンチノール濃度
(LC-MS/MS)

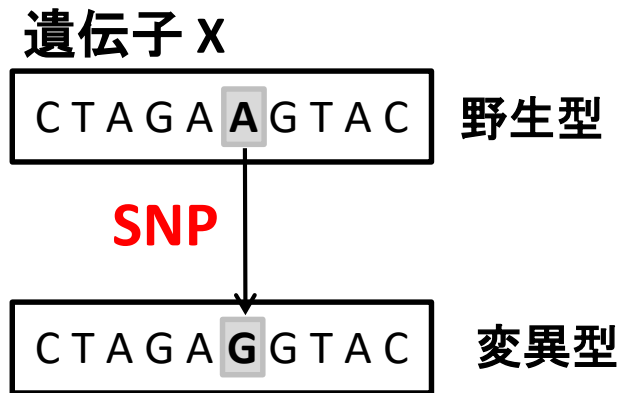
【遺伝子多型】 肥満関連遺伝子のSNP解析

- UCP1 -3826A/G
- β 3AR 64 Trp/Arg
- β 2AR 16 Arg/Gly

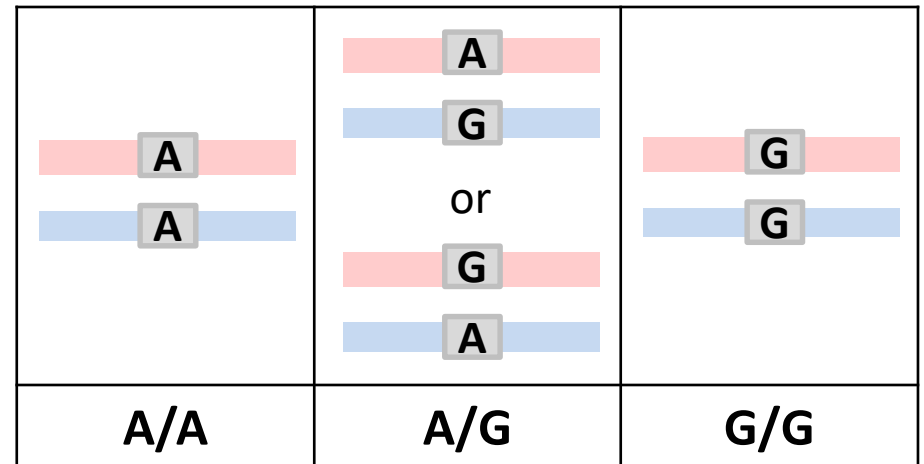
本研究のプロトコールはるもいコホートピア内の研究倫理委員会で承認されたものである(Rumoi #13-01).

SNP (Single Nucleotide Polymorphism; 一塩基多型)

- ・ 1000～2000塩基に1塩基の割合で起こる特定部位の変異
- ・ 集団内にある程度の割合で存在する(1%程度以上)



遺伝子 X アレル



母親由来
 父親由来

- SNPsは個人や集団における特性を生み出す
- 病気の罹りやすさや薬剤への応答性との関連が報告されている

UCP1 (Uncoupling Protein 1: 脱共役タンパク質1)

- ミトコンドリアにおいて糖や脂質を熱にして散逸するタンパク質

UCP1 -3826A/G 多型 (A; 野生型, G; 変異型)

遺伝子型	A/A	A/G	G/G
UCP1 mRNA	-	↓	↓
基礎代謝量 (kcal/day)	0	-100	-100

UCP1活性が
低下

- Gアレルは“節約遺伝子”と呼ばれ、肥満や糖尿病のハイリスク集団と言われている
- 東アジアではG/G型保有者の割合は20%以上であると報告されている

Results

被験者のベースライン時の特性

	Fucoxanthin			<i>p</i> value
	0mg (n=20)	1mg (n=19)	2mg (n=20)	
Age (yr)	53.0 ± 2.2	57.5 ± 2.9	55.2 ± 3.2	0.5161
Sex (number)				
Male	4	6	9	0.2384
Female	16	13	11	
BMI (kg/m ²)	25.2 ± 0.5	26.6 ± 0.9	27.2 ± 0.7	0.0581
HbA1c (%)	5.4 ± 0.3	5.2 ± 0.1	5.2 ± 0.1	0.6075

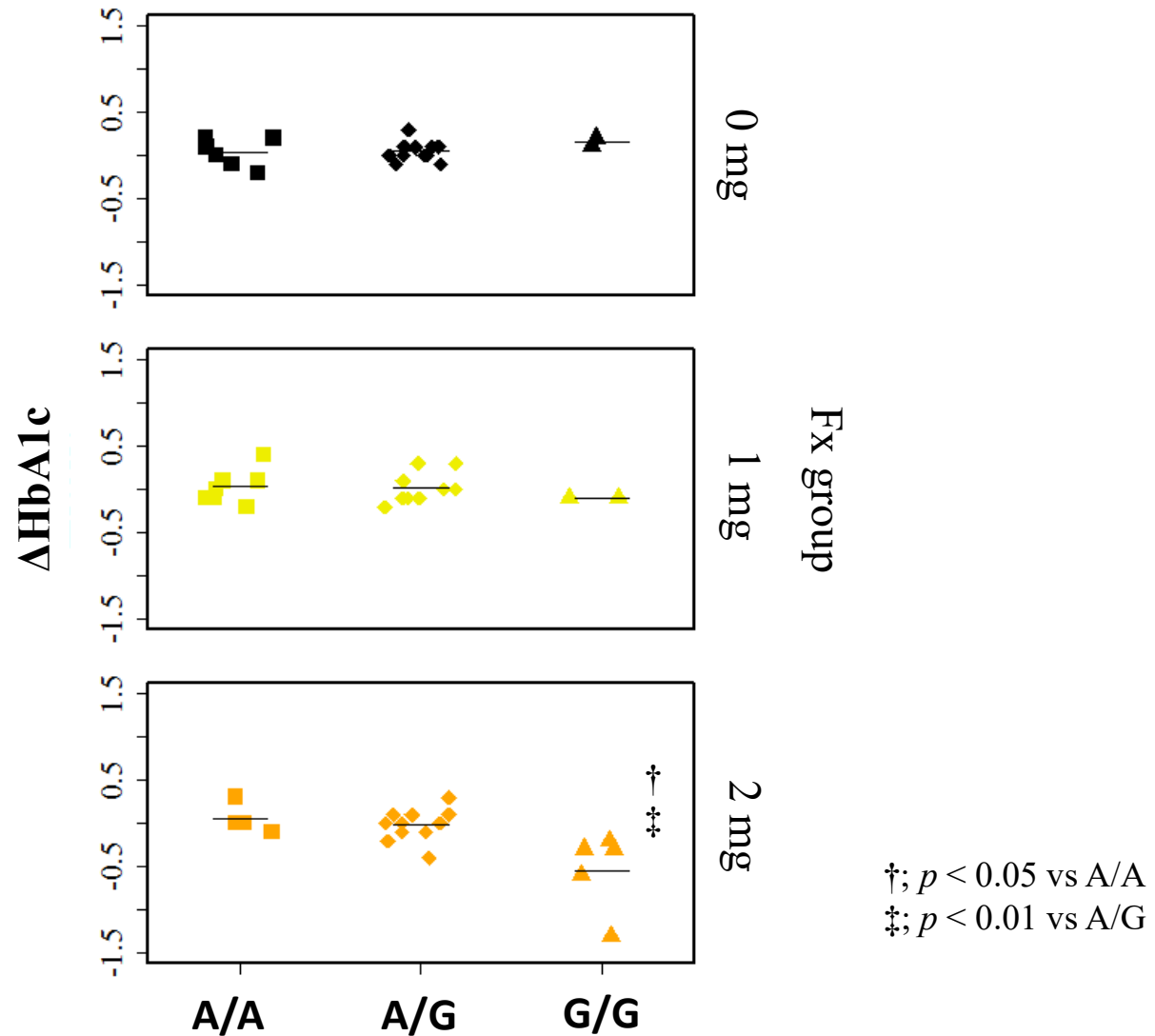
- 群間でのHbA1cの差は見られなかった
- 被験者は中高年で、健常ではあるが少し肥満の集団であった

Fx群におけるUCP1遺伝子型の分布

	Fx group			<i>p</i> value	Total (%)
	0 mg (<i>n</i> =20)	1 mg (<i>n</i> =19)	2 mg (<i>n</i> =20)		
UCP1 -3826					
A/A	6	7	4	0.6306	17 (28.8)
A/G	12	10	11		33 (55.9)
G/G	2	2	5		9 (15.3)

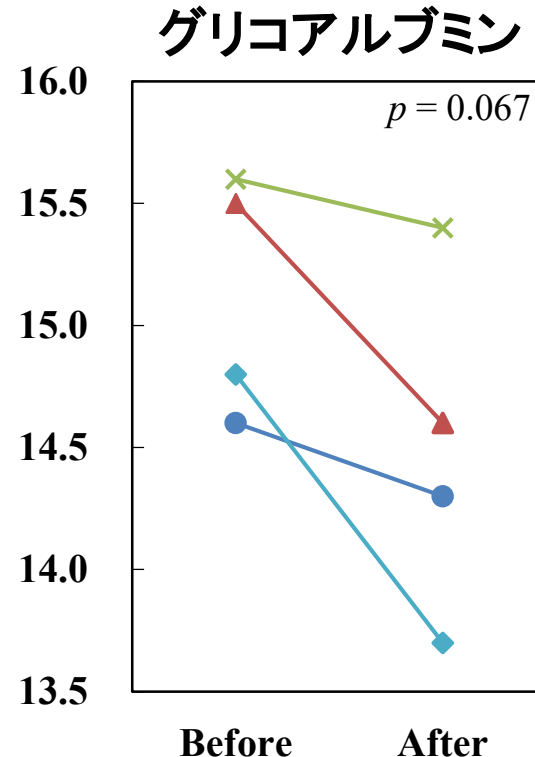
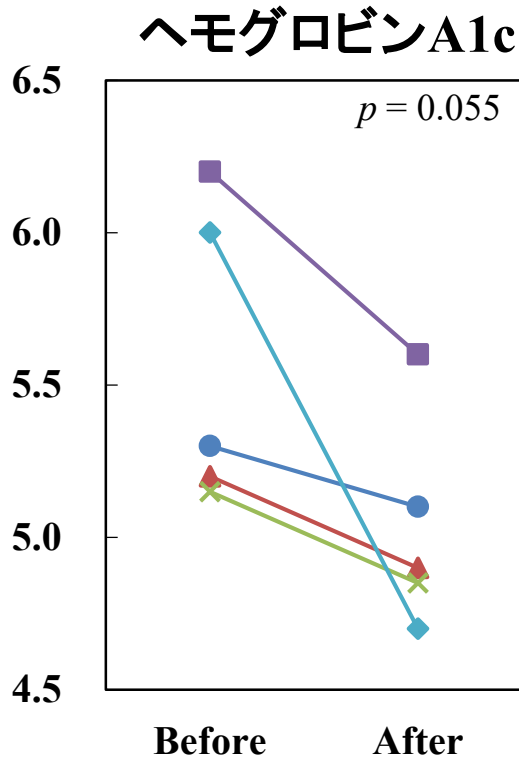
- 各UCP1遺伝子保有者の人数はFx群間で有意な差はなかった

UCP1遺伝子型別のFx群でのヘモグロビンA1cの変化



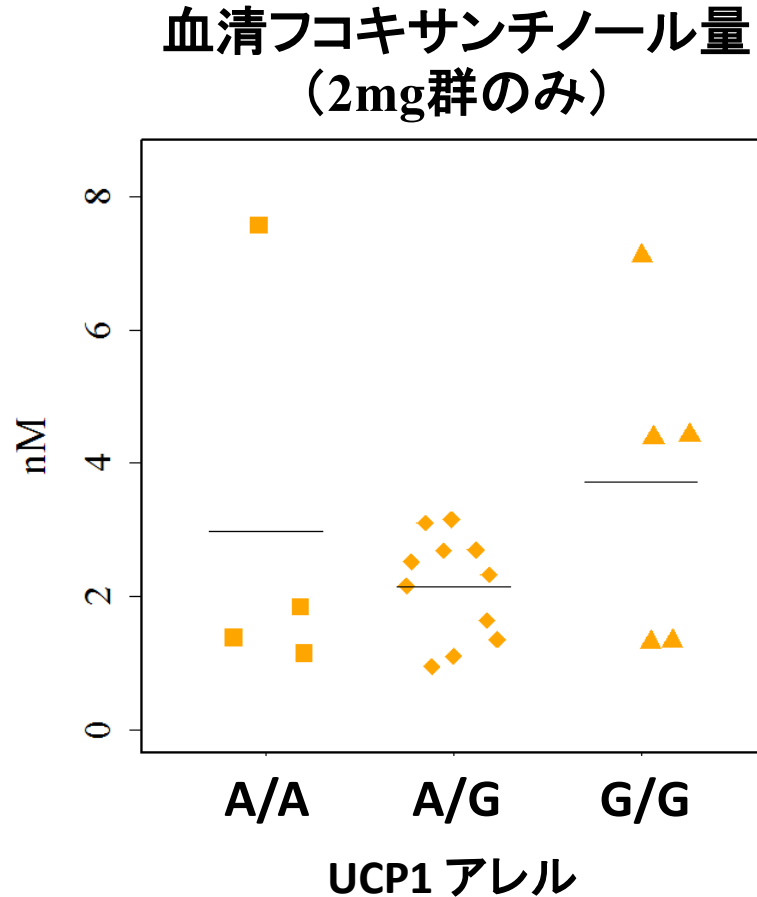
- 2mg群において、G/G型保有者は他の遺伝子型と比較してHbA1cの低下が有意であった

Fx2mg群におけるG/G型保有者の糖化タンパク質の変化



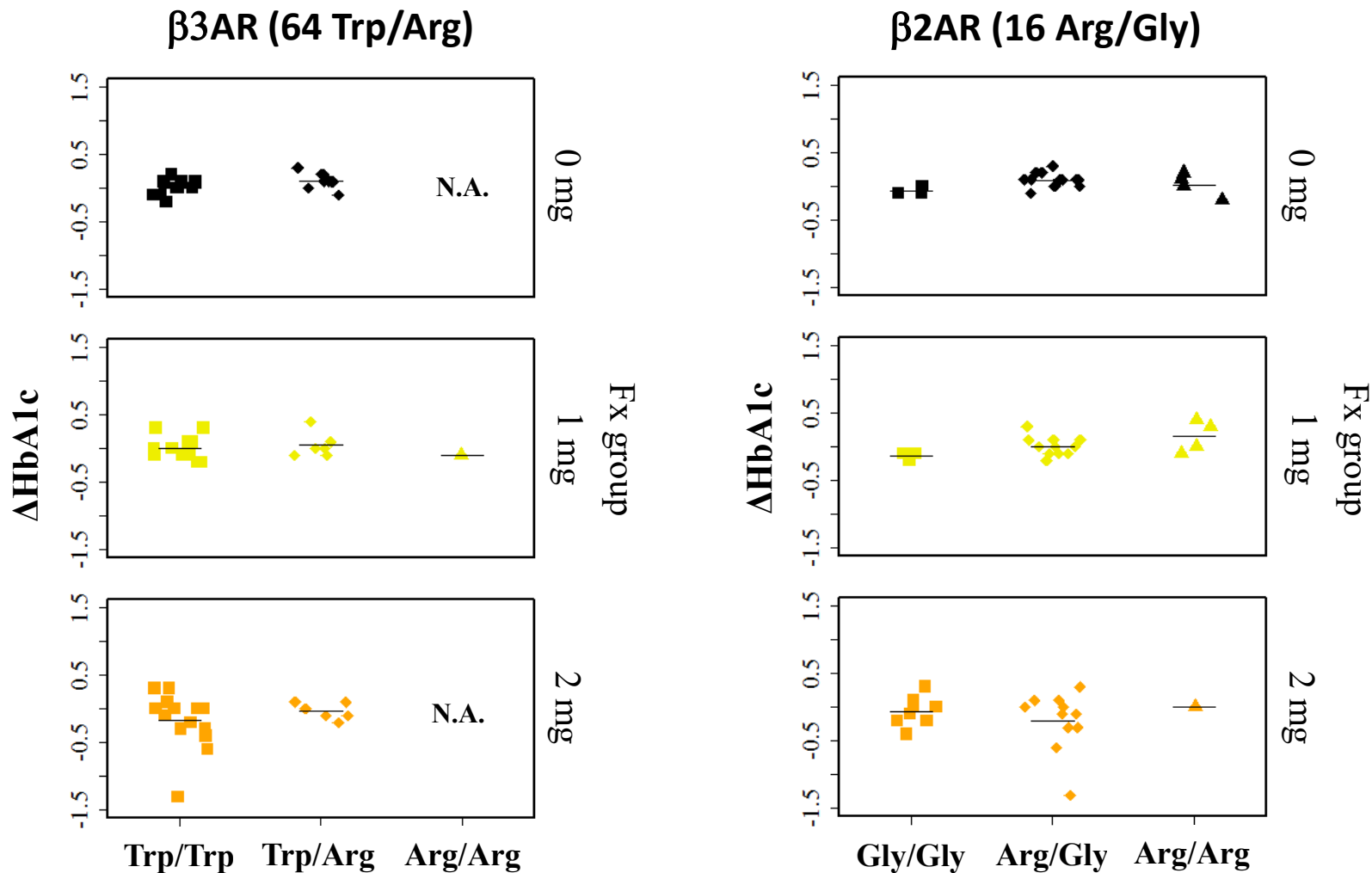
- UCP1 G/G型保有者では8週後のヘモグロビンA1cとグリコアルブミンの全員の値が低下した
- Fxは生体全体の非酵素的糖化反応を抑制するかもしれない

UCP1遺伝子多型は血清フコキサンチノール濃度には影響しない



- Fx2mg群の3遺伝子型の間には、血清フコキサンチノール濃度の差はなかった

他の節約遺伝子におけるヘモグロビンA1cの変化



- $\beta 3AR$ 64 Trp/Argと $\beta 2AR$ 16 Arg/GlyにおけるFxのヘモグロビンA1c低下効果は観察できなかった

- Fx2mg摂取群ではUCP1遺伝子多型に依存したヘモグロビンA1cの低下が観察された
- 2mg群のUCP1 G/G型保有者では8週間後のヘモグロビンA1cとグリコアルブミンの値が低下した
- フコキサンチノールの取り込みはUCP1遺伝子型には影響されなかった



UCP1 G/Gはフコキサンチンが誘導するヘモグロビンA1cの低下と関連することが示された

【新技術の特徴】

- 保有する遺伝子型によってフコキサンチンの効果が異なることを示している
- ハイリスクの集団に対してフコキサンチンの効果が期待できる

【従来の技術との比較】

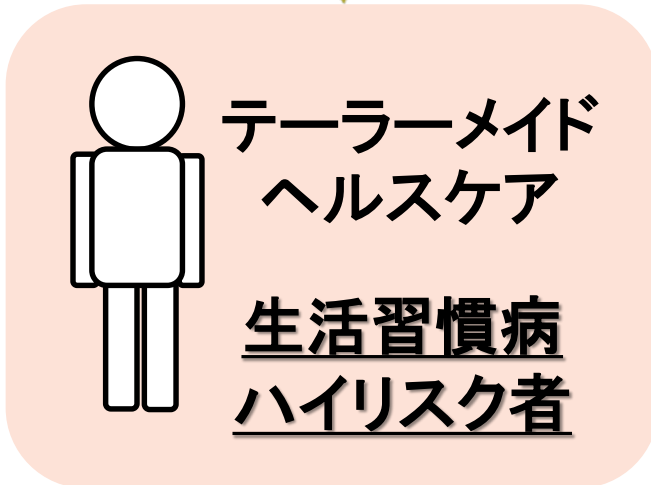
- 効果のある遺伝体質保有者にのみ摂取を推奨でき、無駄がない

想定される用途

実用化に向けた課題



ターゲット集団



フコキサンチン
素材の活用



サプリメント…?

食品…?

アプリケーションが充実していない

【企業への期待】

フコキサンチン含有食品や遺伝子検査とのパッケージアプリケーションを開発してほしい

【企業への貢献・PRポイント】

フコキサンチン含有食品の分析

臨床試験データの解析によるエビデンスの取得

- 発明の名称 : フコキサンチンを含有する抗糖化組成物
- 出願番号 : 特願2017-531421
- 特許番号 : 特許第6749697号
- 出願人 : 北海道公立大学法人 札幌医科大学
- 権利者 : 国立大学法人北海道国立大学機構
- 発明者 : 三上奈々、小海康夫

- 2012-2015年

文部科学省東北マリンサイエンス拠点形成事業

(三陸沿岸域の特性やニーズを基盤とした海藻産業イノベーション)

北大水産科学研究所・岩手大学・岩手アカモク生産協同組合・

(株) カネカとの共同研究実施

- 2016-2018年

JSPS科研費 若手研究B

(UCP1遺伝子多型に基づいたフコキサンチンによるヘモグロビン

A1c改善効果の検証) 採択

国立大学法人北海道国立大学機構
帯広畜産大学
産学連携センター

TEL: 0155-49-5829

E-mail: chizai@obihiro.ac.jp