

## 平成30 年度豆類振興事業助成金（雑豆需要促進研究）の成果概要

### 1 課題名 肥満を伴うサルコペニアに対する小豆摂取の有用性

### 2 研究実施者

研究代表者 大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 後藤孔郎

### 3 成果概要

#### (1) 目的

加齢性筋肉減弱症（サルコペニア）は、寝たきりや要介護状態につながる転倒の原因として、その成因解明や予防法の確立が注目されている。また、肥満・糖尿病などの代謝異常では、加齢とともに転倒頻度が増加することが指摘されている。今回申請者は、骨格筋から産生されるサイトカインであるマイオカインに着目する。例えば肥満モデル動物において、筋線維の肥大化をもたらすマイオカインである IL-15 の発現が低下していることが明らかになっている。その原因の1つに骨格筋内に浸潤した炎症性細胞由来のサイトカインが関与していると推測されている。肥満患者およびそれに関連したサルコペニア患者の増加は世界的な問題となっている。肥満は、全身性炎症性疾患と位置付けられており、骨格筋にも炎症性変化がみられるとされている。サルコペニアには、動物性たんぱく質の摂取が推奨されているが、どの成分が有効かについては不明な点が多い。

これまで小豆には、抗炎症作用を有することが知られている。事実、高血圧自然発症ラットを対象に、0.8%小豆含有エキスを摂取させたところ、収縮期血圧ならびに心臓へのマクロファージ浸潤が緩和されたほか、腎臓機能保護作用がみられたことから、小豆は抗炎症を有すると考えられている。そこで我々は、小豆パウダー(非加熱)を用いた「肥満を伴うサルコペニアに対する有用性」の検証、を行った。

#### (2) 研究方法

##### (1) 肥満モデル動物の作成

ラットを用いて、通常餌（脂肪成分 20%）+コントロール群（CNT）、通常食+小豆含有エキス添加群（CNT+Azuki）、高脂肪餌（脂肪成分 20%）+コントロール群（HF）、高脂肪食+小豆含有エキス添加群（HF+Azuki）の4群を作成する。

##### (2) 腸内細菌叢および末梢血 LPS 濃度の評価

肥満により腸内環境が悪化し、その要因として腸内での酸化効果があげられる。小豆には強い抗酸化作用があることから、小豆摂取が肥満による腸内細菌叢の悪化を改善するか評価した。また、腸内細菌のいわゆる“悪玉菌”から炎症惹起物質である LPS（リポポリサッカライド）が分泌されるが、この LPS が骨格筋を含めた多臓器に炎症性変化をもたらすとされている。今回、小豆摂取により血中 LPS 濃度が低下するか評価した。

### (3) マイオカイン分泌、骨格筋内の炎症性変化の解析

各群間での骨格筋由来のサイトカイン（マイオカイン；IL-15、BDNF、irisin の発現）、骨格筋内炎症性変化を検討した。また、肥満サルコペニアに特徴的である速筋線維の萎縮について、速筋特異的な抗体である SERCA1 による免疫組織染色を用いて検討した。さらに、上記 LPS とマイオカインとの関連性についても検討した。

### (3) 研究成果

#### (1) 小豆による摂食量や体重の変化

高脂肪餌により体重増加に対して、小豆摂取は体重に影響を及ぼさなかった。

#### (2) 小豆による腸内細菌叢、血中 LPS 濃度、小腸内炎症の改善

高脂肪餌により腸管の炎症を抑制する作用をもつ腸内細菌である Lachnospiraceae 科が減少するが、小豆の摂取はその減少を抑制させた（図 1）。

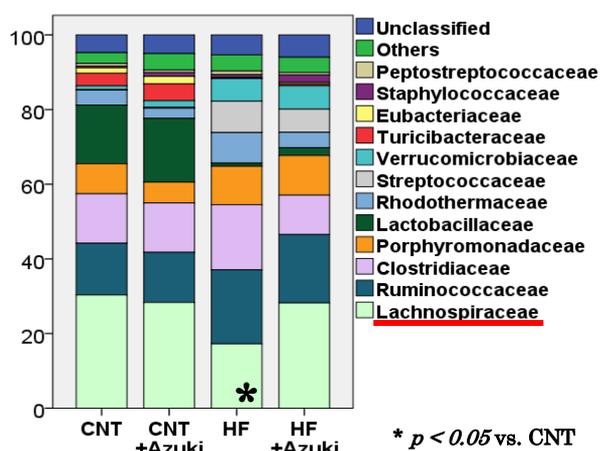


図 1. 高脂肪餌により腸管の炎症を抑制する作用をもつ Lachnospiraceae 科が減少するが、小豆の摂取はその減少を抑制させる

実際、高脂肪餌摂取による小腸内炎症性変化が、小豆摂取によって抑制されていた。また、小豆摂取は高脂肪餌による血中 LPS 濃度の増加を軽減させた（図 2）。

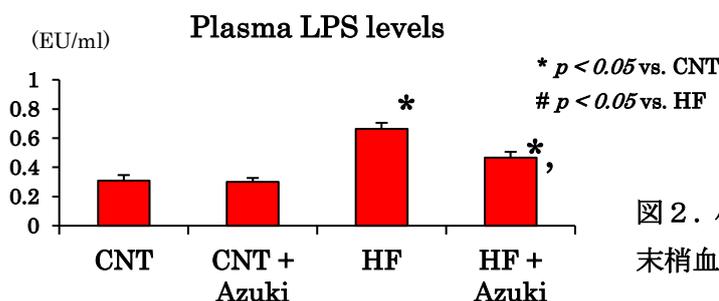


図 2. 小豆の摂取は高脂肪餌による末梢血 LPS 濃度の上昇を軽減させる

#### (3) 小豆による骨格筋での改善効果

小腸での変化と同様に、小豆の摂取は高脂肪餌による骨格筋内炎症を軽減させた。また、骨格筋の速筋線維の維持に重要なマイオカインである IL-15（図 3A）および BDNF（図 3B）が高脂肪餌に低下していたが、小豆の摂取によりその低下が抑制された。Irisin には有意な変化がみられなかった。

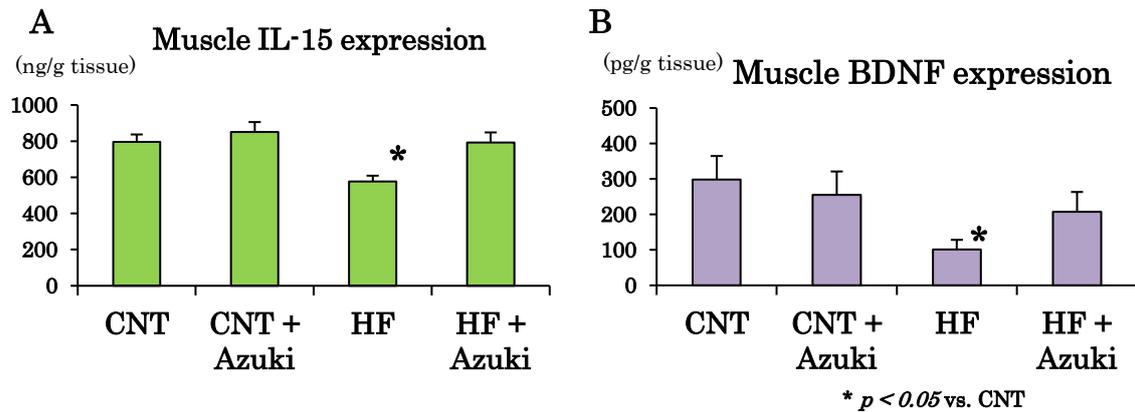


図3. 小豆の摂取は高脂肪餌によるマイオカインの発現低下を抑制させる  
 速筋線維については、上記マイオカインの変化に伴い、高脂肪餌による速筋線維の萎縮が小豆の摂取により抑制された(図4)。したがって、小豆には速筋線維を維持し肥満サルコペニアを阻止する効果があることが判明した。加えて、このような筋線維の萎縮には、筋肉内の炎症性変化が関与していることも認められた。

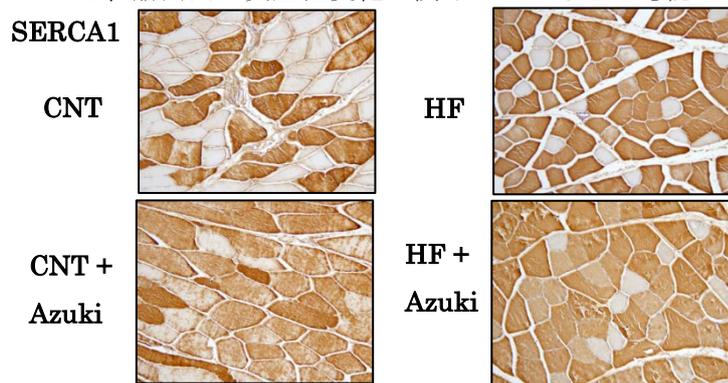


図4. 小豆の摂取は高脂肪餌による速筋線維の萎縮を抑制させる

さらに、IL-15(図5A)およびBDNF(図5B)といったマイオカインの発現と血中LPS濃度には負の相関がみとめられた。

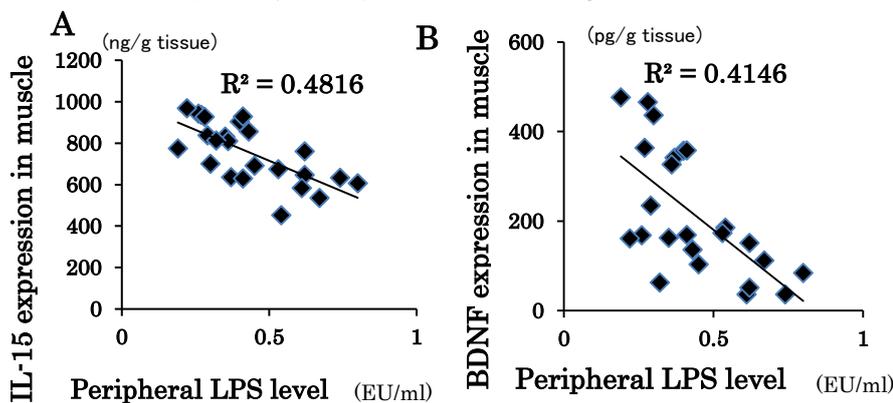


図5. 末梢血LPS濃度とマイオカイン発現には負の相関がみられる

(4) まとめ

- ・本研究において、肥満サルコペニア発症予防の応用を目指し、小豆パウダーを用いた実験モデルを構築し、その特徴を検証することができた。

- 小豆の摂取は、肥満に由来する腸内環境の悪化のみならず筋肉とくに速筋の萎縮も改善することを認めたことから、小豆の摂取は健康維持に有意義であることが立証された。
- 今後の展望として、小豆の摂取が骨格筋のみならず、肝臓や腎臓といった多臓器での炎症性変化への影響を検討し、小豆のエビデンスの蓄積を行っていきたい。

①本成果に関して所属機関や学会における報告の実績・予定

平成30年度の大分大学医学部内での研究成果発表会で報告している。

②今後の本成果の波及に向けた愚弟的な取組

栄養学関連の海外雑誌への投稿を検討している。