

食品の多成分系生体応答機構

Multiple Chemical Constituents and One Oriented-Bioresponse Hypothesis

内山 文昭

中村学園大学 薬膳科学研究所 分子栄養学部門

(2012年3月31日受理)

キーワード

視床下部、下垂体、ホルモン、食品、漢方薬、多成分系、ストレス

要 旨

食品の摂取後の生体応答は、肥満などの疾患ではエネルギー摂取、エネルギー貯蔵、エネルギー消費における量的なエネルギーバランスの制御と健康になるための食品成分による適切な生理機能の惹起に参与している。両者は生体にとって独立した現象ではなく、食品を摂取したときの外部環境因子の1つとして末梢器官で感知されて、その信号が中枢に伝達され、他の様々な外部環境因子の情報と個体の保有する記憶が統合されて、中枢神経系から末梢神経系、内分泌系を介して特定の方向性を有する生体応答を引き起こしている。視床下部は中枢神経系での情報の統合と末梢神経系および内分泌による情報伝達の中継基地の役割を担っている。その結果、視床下部には体温の制御、下垂体ホルモンの分泌制御、浸透圧の制御、摂食行動、飲水行動、性行動、睡眠、情動行動などの中枢となっており、それらが相互作用している。本総説では、食品の多成分化学物質が視床下部と末梢器官の相互作用ループにおいて生理機能が惹起されることについて考察する。

視床下部の生理機能

視床下部に伝達される刺激は脳幹からの生体内の変動情報、大脳辺縁系からの感情情報と血液成分中のホルモン由来の情報（コルチコイド、下垂体ホルモン、グレリン、インスリン、レプチン、アンジオテンシン、グルコース、インターロイキン-1、インターロイキン-6、TNF- α ）が入ってくる。ホルモン情報は各分泌器官が外部環境情

報に由来する情報を含んでいる。それらの情報が統合されて、視床下部は自律神経系と内分泌系を用いてほとんどの内臓器官に指令を伝達している。内分泌系では、下垂体前葉へ、ACTH（副腎皮質刺激ホルモン、adrenocorticotrophic hormone）、GH（成長ホルモン、growth hormone）、PRL（プロラクチン、prolactin）、TSH（甲状腺刺激ホルモン、thyroid stimulating hormone）、LH（黄体形成ホルモン、luteinizing hormone）、FSH（卵胞刺激ホルモン、follicle-stimulating hormone）などのホルモン分泌を指令し、下垂体中葉へMSH（メラニン細胞刺激ホルモン、melanocyte-stimulating hormone）の分泌を指令する。下垂体後葉に対して、オキシトシンとバソプレッシンの分泌を指令している。このように視床下部は生体の恒常性の維持の中心的役割を果たしている。言い換えると、視床下部は生活習慣病をはじめとする多くの疾患（高血圧、狭心症、炎症、糖尿病、不眠、神経症など）に影響を及ぼすことになる。内臓器官、特に心臓と胃において神経系からの入力と出力の関係は高血圧、摂食・代謝疾患につながり生活習慣病とのつながりが大きい。特定の臓器に異常が発生したとき、臓器間の相互作用や臓器の迷走神経系から最終的には視床下部に神経入力が起こり、これに対処した視床下部から遠心性神経から出力されることになる。このとき神経出力が適切な臓器に特異的あるいは選択的に神経伝達しなければならないので入力信号はどこかの段階で海馬を経由して記憶との照合を行うことになる。

食品成分と視床下部と末梢器官の相互作用

食品に含まれる化学物質あるいは代謝産物に医薬品の

ように低容量で薬理作用を示すような生理活性物質は含まれていない。いわゆる生理活性物質は生体内ではさまざまな酵素や受容体などに結合して生体の特定の生理機能を調節する単一物質である。一方、複合成分で生理機能を調節する薬剤として漢方薬がある。食品に特定の生理機能を探索・同定するとき、漢方薬と同じ障壁が存在している。単一成分にすると生理機能の低下あるいは消失が起こることもあり、漢方薬などの多成分系の作用メカニズムは不明のままである。1つの仮説として、生体のほとんどの機能は視床下部の生理機能に由来するので、複合成分の生理機能の発現は視床下部から末梢器官の入力信号の過程（フィードバックループを含む）で起こるといふ仮説が考えられる。そこで食品に含まれる化学物質あるいは代謝産物と視床下部との相互作用の可能性を考察してみた。

食品に含まれる化学物質あるいは代謝産物は口腔での味覚と鼻腔での嗅覚として（眼窩前頭皮質、orbitofrontal cortex、OFC）で情報が統合されて認知されており¹、食品の記憶と学習に寄与すると考えられている。消化管においては、詳細な機構は研究中であるが、消化管内分泌細胞が化学物質を認知して、神経系あるいは内分泌ホルモンにより消化管内分泌細胞とともに膵臓、胆嚢においてEC細胞がセロトニン、D細胞がソマトスタチン、ECL細胞がヒスタミン、A細胞がグルカゴン、PP細胞が降ポリペプチド、TG細胞、G細胞およびIG細胞がガストリン、M細胞がコレシストキニン、S細胞がセクレチン、N細胞がニューロテンシン、L細胞がGLP-1、GLP-2、PYYのホルモンを分泌して消化機能、食事量の制御、中枢神経系への伝達を行っている。消化管より吸収された化学物質は肝臓の門脈に集まり、ここでグルコースを感知して求心性迷走神経を介して最終的には視床下部に伝達されている。このことは消化管内に存在する化学物質による刺激のみならず化学物質が吸収された段階で末梢から視床下部に認知信号が入力されていることを示している。一方、非栄養素の化学物質が肝臓に達すると肝臓ではP450代謝酵素が誘導される。3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB126)は経口摂取後、血中のTSHを上昇させてhypothalamic-pituitarythyroid (HPT)軸を作動させている²。thyrotropin-releasing hormone (TRH)は迷走神経系を介して肝血流増加、肝細胞増殖機能の刺激、肝障害実験でcorticotropin-releasing factor (CRH)による交感神経系を介して肝血流低下を起こしている^{3,5}。免疫系においても、免疫細胞および炎症部位からCRHの分泌^{6,7}、免疫系とHPA軸の相互作用がある⁸。このように食品中の化学物質や細菌によって新たな生理活性を発揮することは大いに期待できる。一方、ラットで絶食によるストレスは視床下部-脳下垂体軸において

脳下垂体からのFSH, LH, PRL, GH, TSHの分泌を抑制している⁹。更に絶食ラットにおいて、TRHはmRNA発現レベルで低下しており¹⁰、その1つの要因は視床下部のneuropeptide Y (NPY)にある¹¹。絶食ラットでのLHの抑制はGonadotropin-releasing hormone (GnRH)を誘発するKisspeptin¹²のmRNA発現を抑制している¹³、また、単独の栄養素の欠乏においては、たとえばラットでの亜鉛欠乏によりGH, TSHの分泌が低下している¹⁴。このように食品摂取において量的および質的な状態に視床下部-脳下垂体-末梢器官の制御が働いている。

漢方薬の作用機構

甘草は医療用漢方製剤148品目のうち109品目に甘草が含まれており、中医学の古典である傷寒論では62.5%の方剤で使われており、補気剤として用いられている。甘草のラット投与実験では、血中のコルチゾール、ACTH、アルドステロン、カリウムの低下が認められている¹⁵。また、厚生労働省やプレアポイド報告書（日本病院薬剤師会）で甘草は低カリウム血症、偽アルドステロン症の発症が報告されており、その作用機構として、甘草中のglycyrrhetinateにより11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素の活性が抑制され、過剰となったコルチゾールがミネラルコルチコイド受容体を介してmineralocorticoid作用によることが考えられている^{16,17}。このことは、甘草は明らかにHPA軸に作用している。甘草（平証補気剤）中のglycyrrhetinateはトリテルペンサポニンであり、同じ補気剤である人参（微温証補気剤）や黄耆（温証補気剤）の成分にトリテルペンサポニンが含まれている。食品では大豆にトリテルペンサポニンが含まれており、ラットでの抗高脂血症作用¹⁸などが報告されている。薬用人参（Panax Ginseng root）の作用は、中枢神経系^{19,20}、循環器系^{21,22}、内分泌系²³、炎症²⁴など広範な組織に及び、薬理作用のみならず細胞応答においても多様である²⁵。このような多様な作用メカニズムは漢方薬の素材では珍しいことではない。人参に含有されるトリテルペンサポニンのginsenosideの生物活性は数多く報告されており、その生物活性の多様性は人参に含まれるginsenoside化学構造の多様性とステロイド受容体の反応の多様性の組合せによると考えられ、その作用機構は“Multiple Constituents and Multiple Actions”が提唱されている²⁶。視床下部-脳下垂体-末梢器官、たとえばHPA軸から分泌されるステロイドホルモンの作用は核内ステロイド受容体による遺伝子発現（genomic response）と細胞表面の受容体によるcAMP, PKC, Ca²⁺のセカンドメッセンジャーによる作用（nongenomic response）およびそのクロストークから細胞応答の多様性が発生している²⁷。更に核内ステ

ロイド受容体に対するリガンドの濃度と結合性、リガンドの種類豊富さと遺伝子発現における DNA システムの組合せを考慮するとステロイドが関わる生体応答の多様性は膨大になる。化学物質が視床下部からステロイド分泌のループシステムに作用すれば生体応答の多様性は理解できる。この生体応答の多様性の中から特定の薬理作用を引き出すことは至難の業であるが、東洋医学における生薬あるいは中医学の中薬の方剤の手法は長い年月をかけて実践的に行ってきたのかもしれない。

展 望

このように植物成分での生体応答は視床下部-下垂体-内臓器官に起因する生体機能の惹起について抜粋的に述べてきた。この作用機構では化学物質は生体の認知までの過程で重要な働きをして、そのあとは視床下部への入力信号、それに続く視床下部からの出力信号により化学物質の作用部位とまったく異なる器官で作用が発揮されるものである。一方、食品成分を古典的な薬理作用の発現と捉えると化学物質が体循環して作用部位で直接的に作用することが考えられ、多くの *in vitro* 実験が実施されてきた。この場合、化学物質の血中濃度の問題と組織特異的なデリバリーシステムの問題を考慮すると *in vivo* 実験的な解析の糸口が見えてこない。視床下部-下垂体-内臓器官に起因する生体機能は外部刺激（ストレス）応答として捉えることができる。良好な機能ストレスとして、東洋医学における鍼灸は物理的ストレス、免疫系の惹起は微生物学的ストレス、医薬品や植物成分は化学的ストレス、愛情・教育による情動ストレスがある。良好な機能ストレスが視床下部-下垂体-内臓器官を介して1つの生体応答を決定し、その生体応答が個体の生体恒常性を維持できる範囲内であれば安全な生理活性を生み出すことは可能である。生体恒常性の維持には多くの生物学的システムが働き、その作用機構として“Multiple Chemical Constituents and One Programmed Bioresponse through Hypothalamus”という仮説は食品の多成分による生体応答の解明の羅針盤になると考えられる。

引用文献

1. de Araujo, I.E., Rolls, E.T., Kringelbach, M.L., McGlone, F. & Phillips, N. Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. *Eur J Neurosci* **18**, 2059-2068 (2003).
2. Fisher, J.W. et al. Effect of PCB 126 on hepatic metabolism of thyroxine and perturbations in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the rat. *Toxicol Sci* **90**, 87-95 (2006).
3. Yoneda, M., Watanobe, H. & Terano, A. Central regulation of hepatic function by neuropeptides. *J Gastroenterol* **36**, 361-367 (2001).
4. Yokohama, S., Yoneda, M., Nakamura, K. & Makino, I. Effect of central corticotropin-releasing factor on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Am J Physiol* **276**, G622-628 (1999).
5. Tache, Y., Stephens, R.L., Jr. & Ishikawa, T. Central nervous system action of TRH to influence gastrointestinal function and ulceration. *Ann N Y Acad Sci* **553**, 269-285 (1989).
6. Karalis, K. et al. Autocrine or paracrine inflammatory actions of corticotropin-releasing hormone in vivo. *Science* **254**, 421-423 (1991).
7. Stephanou, A., Jessop, D.S., Knight, R.A. & Lightman, S.L. Corticotrophin-releasing factor-like immunoreactivity and mRNA in human leukocytes. *Brain Behav Immun* **4**, 67-73 (1990).
8. Bateman, A., Singh, A., Kral, T. & Solomon, S. The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr Rev* **10**, 92-112 (1989).
9. Campbell, G.A., Kurcz, M., Marshall, S. & Meites, J. Effects of starvation in rats on serum levels of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, thyrotropin, growth hormone and prolactin; response to LH-releasing hormone and thyrotropin-releasing hormone. *Endocrinology* **100**, 580-587 (1977).
10. Blake, N.G., Eckland, D.J., Foster, O.J. & Lightman, S.L. Inhibition of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid during food deprivation. *Endocrinology* **129**, 2714-2718 (1991).
11. Fekete, C. et al. Neuropeptide Y has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrinology* **142**, 2606-2613 (2001).
12. Smith, J.T., Clifton, D.K. & Steiner, R.A. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. *Reproduction* **131**, 623-630 (2006).
13. Matsuzaki, T. et al. Fasting reduces the kiss1 mRNA levels in the caudal hypothalamus of gonadally intact adult female rats. *Endocr J* **58**, 1003-1012.
14. Root, A.W., Duckett, G., Sweetland, M. & Reiter, E.O. Effects of zinc deficiency upon pituitary function in sexually mature and immature male rats. *J Nutr* **109**, 958-964 (1979).
15. Al-Qarawi, A.A., Abdel-Rahman, H.A., Ali, B.H. & El Mougy, S.A. Licorice (*Glycyrrhiza glabra*) and the adrenal-kidney-pituitary axis in rats. *Food Chem Toxicol* **40**, 1525-1527 (2002).
16. Stewart, P.M. et al. Mineralocorticoid activity of licorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* **2**, 821-824 (1987).
17. Funder, J.W., Pearce, P.T., Smith, R. & Smith, A.I. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* **242**, 583-585 (1988).
18. Murata, M., Houdai, T., Morooka, A., Matsumori, N., and Oishi, T. Membrane interaction of soyasaponins in association with their antioxidation effect. *Soy Prot. Res.* **8**, 81-85 (2005).
19. Saito, H., Tsuchiya, M., Naka, S. & Takagi, K. Effects of Panax Ginseng root on conditioned avoidance response in rats. *Jpn J*

- Pharmacol* **27**, 509-516 (1977).
20. Nitta, H., Matsumoto, K., Shimizu, M., Ni, X.H. & Watanabe, H. Panax ginseng extract improves the performance of aged Fischer 344 rats in radial maze task but not in operant brightness discrimination task. *Biol Pharm Bull* **18**, 1286-1288 (1995).
 21. Xia, R. et al. Ginsenoside Rb1 preconditioning enhances eNOS expression and attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats. *J Biomed Biotechnol* **2011**, 767930.
 22. Yin, H. et al. Ginsenoside-Rg1 enhances angiogenesis and ameliorates ventricular remodeling in a rat model of myocardial infarction. *J Mol Med (Berl)* **89**, 363-375.
 23. Tsai, S.C., Chiao, Y.C., Lu, C.C. & Wang, P.S. Stimulation of the secretion of luteinizing hormone by ginsenoside-Rb1 in male rats. *Chin J Physiol* **46**, 1 - 7 (2003).
 24. Kim, H.A., Kim, S., Chang, S.H., Hwang, H.J. & Choi, Y.N. Anti-arthritic effect of ginsenoside Rb1 on collagen induced arthritis in mice. *Int Immunopharmacol* **7**, 1286-1291 (2007).
 25. Choi, K.T. Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean Panax ginseng C A Meyer. *Acta Pharmacol Sin* **29**, 1109-1118 (2008).
 26. Attele, A.S., Wu, J.A. & Yuan, C.S. Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. *Biochem Pharmacol* **58**, 1685-1693 (1999).
 27. Falkenstein, E., Tillmann, H.C., Christ, M., Feuring, M. & Wehling, M. Multiple actions of steroid hormones-a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev* **52**, 513-556 (2000).