

Reduction of HbA1c levels by fucoxanthin-enriched akamoku oil possibly involves the thrifty allele of uncoupling protein 1 (UCP1): a randomised controlled trial in normal-weight and obese Japanese adults

J Nutr Sci. 2017 Feb 14; 6: e5. doi: 10.1017/jns.2017.1.

Mikami N, Hosokawa M, Miyashita K, Sohma H, Ito YM, Kokai Y.

要旨 海藻由来のカロテノイド色素であるフコキサンチンの摂取は HbA1c を改善し、その効果は肥満や糖尿病発症のリスクが高い UCP1-3826A/G 多型 (G/G 型) 保有者において著しいことを示した。

1. 海藻フコキサンチンの健康機能性

フコキサンチン (Fx) はワカメやコンブ等の褐藻類に特有のカロテノイドであり、自然界に存在するカロテノイドの約 10% を占める資源量の豊富な成分である。近年では、未利用海藻のアカモクに Fx が最も多く含まれることもわかってきた。Fx はアレン結合やエポキシドといったユニークな分子構造 (図 1) を持つことから生理作用が期待され、抗ガン・抗肥満・抗糖尿病等多くの健康機能が報告されてきた。しかし、その効果は細胞・動物レベルに留まり、ヒトに対する研究はロシア人の肥満女性における抗肥満効果¹⁾ のみで日本人での報告はない。

2. 健常成人に対するフコキサンチンの HbA1c 改善効果

我々は日本人に対する Fx の介入試験を実施した。対象は北海道留萌地域の成人男女とし、BMI22 以上をリクルートの採択基準とした。参加への同意が得られた 60 名を Fx0, 1, 2 mg/日の 3 群に無作為に割り付け、盲検化して各容量のカプセルを 1 日 1 粒、8 週間摂取してもらった。Fx 摂取後、体重や内臓脂肪面積、基礎代謝量は変化せず、ロシア人で示された抗肥満効果は見られなかった。一方で、Fx2mg の摂取が血糖コントロールの指標であるヘモグロビン A1c (HbA1c) を改善することを見出した (図 2)。また、LC-MS/MS の定量法²⁾ によって血中の Fx 代謝物 (フコキサンチノール, 図 1) 濃度を測定すると、2mg 群では 0mg 群と比べて有意に上昇しており、Fx の体内への取り込みも確認できた。

3. UCP1 遺伝子多型と HbA1c 改善効果の関連

Uncoupling protein 1 (UCP1) はミトコンドリアに存在し、糖と脂質を熱にして散逸させるタンパク質である。一方で、UCP1 遺伝子の -3826A/G 多型はプロモーター領域に起こる一塩基変異 (Single nucleotide polymorphism: SNP) であり、UCP1 の

機能を低下させると言われている。実際に両アレルで変異が起こった G/G 型の保有者では内臓脂肪における UCP1 mRNA 発現量の低下³⁾ や安静時代謝量の低下⁴⁾ が報告され、エネルギー節約体質であることから肥満や糖尿病発症のハイリスク集団と考えられている。欧米人と比べると東アジア人には G/G 型保有者が多く、日本人の約 25% もこれに該当する。

本論文では SNP 解析により被験者の UCP1 遺伝子型 (A/A, A/G, G/G) を特定し、Fx による HbA1c の変化との関連を調べた。Fx2 mg 群に注目すると、G/G 型では A/A, A/G 型と比べ改善効果が有意であった (図 3)。このことは Fx を同量摂取しても被験者の UCP1 遺伝子型によって効果の応答性が異なること、特にハイリスクの G/G 型でその効果が強いことを示した。

4. G/G 型におけるフコキサンチンのグリコアルブミン低下効果

HbA1c と同様に生体内で産生される糖化タンパク質としてはグリコアルブミン (GA) があり、HbA1c は過去 3 ~ 4 か月、GA は過去 2 週間の血糖コントロールを反映すると言われている⁵⁾。Fx 摂取の前後でこれらの値を比較すると、Fx2mg 群の G/G 型保有者では HbA1c に加え、GA においても全員の値が低下した (図 4)。そのため、Fx は G/G 型保有者に対して HbA1c のみの改善ではなく、生体内全体における糖化物生成の抑制や低減をもたらす可能性が示唆された。

5. 結論

8 週間の Fx2mg 摂取は HbA1c を改善させ、その効果は UCP1 遺伝子 -3826A/G 多型 (G/G 型) 保有者に特異的なものであった。G/G 型は肥満や糖尿病のハイリスク集団であることから、Fx はリスク遺伝体質に対するテーラーメイドな予防成分であると考えられる。

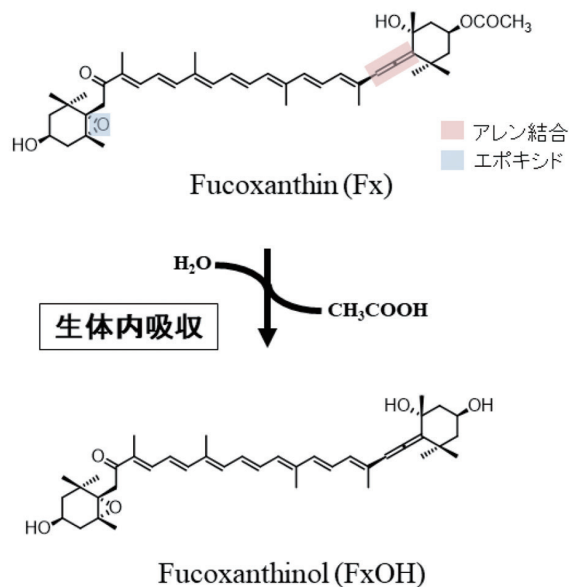


図1 フコキサンチンの代謝
フコキサンチン(Fx)は消化管内のリパーゼによって脱アセチル化したフコキサンチノール(FxOH)となり、小腸から吸収される。

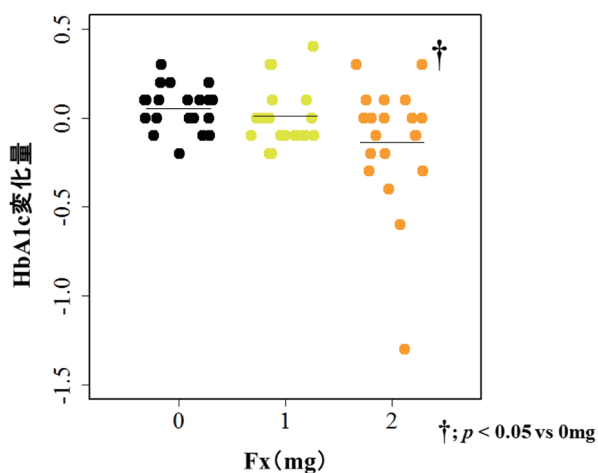


図2 フコキサンチン摂取によるHbA1cの変化
8週間のFx摂取後、0mg群と比較すると2mg群では血糖コントロールの指標であるHbA1cが低下した。

【参考文献】

- 1) Abidov M, Ramazanov Z, Seifulla R, Grachev S. The effects of Xanthigen in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 72-81.
- 2) Mikami N, Hosokawa M, Abe M, Miyashita K, Sohma H, Kokai Y. A Protocol for Human Serum Fucoxanthinol Quantitation using LC-MS/MS System. *J Nutri Med Diet Care* 2016; 2: 019.
- 3) Esterbauer H, Oberkofler H, Liu YM, Breban D, Hell E, Krempler F, Patsch W. Uncoupling protein-1 mRNA expression in obese human subjects: the role of sequence variations at the uncoupling protein-1 gene locus. *J Lipid Res* 1998; 39: 834-844.
- 4) Tsunekawa K, Yanagawa Y, Aoki T, Morimura T, Araki O, Ogiwara T, Kawai Y, Mitani Y, Lezhava A, Yanagawa M, Hayashizaki Y, Murakami M. Association between

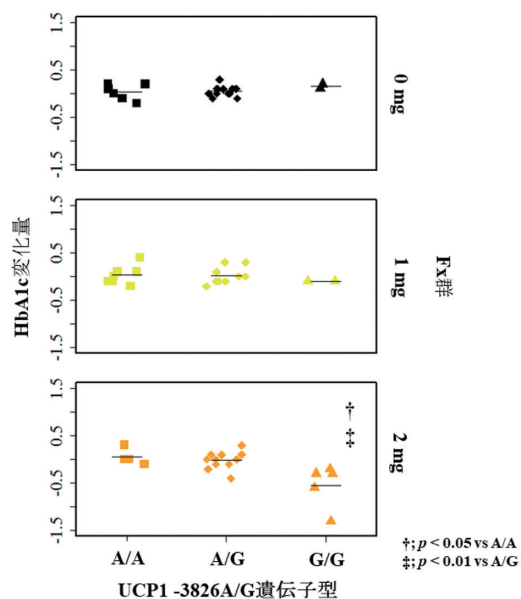


図3 UCP1 遺伝子型におけるフコキサンチン摂取のHbA1c変化
Fx2mg群をUCP1 遺伝子型別にみると、G/G型ではA/A、A/G型と比較して有意なHbA1cの低下が見られた。

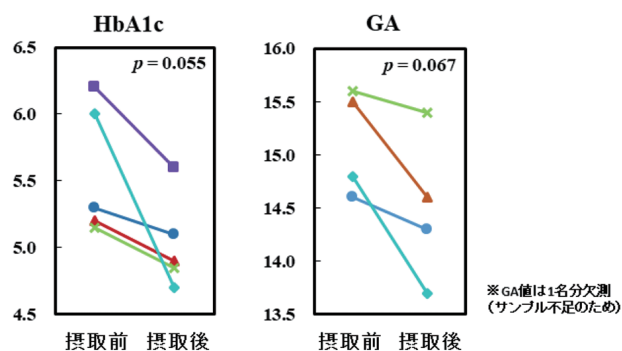


図4 フコキサンチン2mg群のG/G型保有者におけるHbA1cとグリコアルブミンの変化
Fx摂取前後で有意な差はないが、HbA1cに加えGAも全員の値が低下した。

accumulation of visceral fat and the combination of $\beta 3$ adrenergic receptor Trp64Arg, $\beta 2$ adrenergic receptor Arg16Gly and uncoupling protein 1 -3826A>G polymorphisms detected by Smart Amplification Process 2. *Endocr J* 2011; 58: 1079-1086.

- 5) Luconi M, Nreu B, Samavat J, Lorubbio M, Ognibene A, Monami M, Mannucci E. Is early measurement of glycosylated albumin and HbA1c useful for the prediction of treatment response in type 2 diabetes? *Acta Diabetol* 2016; 53: 669-672.

三上 奈々

略歴

2011年 北海道大学大学院水産科学院博士課程 修了

2011年 山口県立大学看護栄養学部 助手

2012年 札幌医科大学医学部フロンティア医学研究所病態情報学 特任助教 (2015年より助教)