

ホタテガイ貝殻に含まれる脂肪分解促進因子の健康食品としての開発

長谷川 靖 [室蘭工業大学・応用化学科／助教授]

島津 昌光 [室蘭工業大学・応用化学科／助手]

長谷川 順一 [長谷川クリニック／医師]

背景・目的

水産系廃棄物ホタテガイ貝殻は、北海道において年間約20万トンにも及ぶ量が産出され、その処理に苦慮している。貝殻の98%近くが炭酸カルシウムからなることから、抗菌剤、脱硫酸、ホルムアルデヒドを除去する壁塗装剤などとして再利用が行われているものの更なる有効利用が望まれている。

本申請研究では、貝殻中に含まれる数%の有機成分が有する生理活性作用、特に我々が見出した脂肪分解促進作用に着目し、付加価値の高い有効利用法（健康食品）の開発を目指した。

内容・方法

- ・ホタテガイ貝殻粉末を3.3%含む餌を5週齢のウイスターラットに5週間食餌させることにより貝殻粉末の効果を検討した。コントロールとして、貝殻粉末を含まない餌を食餌させたラット、および貝殻中に含まれる有機成分の効果を検討するため3.3%の炭酸カルシウムを含む餌を食餌させたラットについて検討を行った。

水は自由摂取させ20度～25度において飼育を行った。実験終了後、各脂肪組織、臓器および血液を採取し検討を行った。

各白色脂肪組織、褐色脂肪組織よりmRNAを単離後、脂質代謝に関わるタンパク質のmRNA発現量変化について検討を行い、貝殻粉末を食餌することによってどのような脂質代謝系が亢進されているかどうかを調べた。

平行して、脂肪細胞に分化することが知られているC3H10T1/2細胞を用い、貝殻より抽出した有機成分添加によって生じる脂質代謝に関わるタンパク質のmRNA発現量変化についても検討を行った。

- ・ホタテガイ貝殻有機成分より脂肪分解促進因子を単離、同定するとともに、その構造決定および付加した糖鎖の単離、精製そしてその構造決定を試みた。

結果・成果

ホタテガイ貝殻粉末を3.3%含む餌を食餌させたラットにおいて、5週間後体重の有意な減少を認めた。体重100gあたりの組

織重量を比較したところ、肝臓、腎臓、褐色脂肪組織等の各臓器重量は、ホタテガイ貝殻粉末を食餌させたラット、炭酸カルシウムを食餌させたラット、どちらも含まない餌を食餌させたラット間で有意な差を認めることができなかった。しかし、白色脂肪組織重量はホタテガイ貝殻粉末を食餌させたラットにおいて全ての部位（後腹膜、頸部、腸間膜）で有意な減少を認めた。特に、後腹膜白色脂肪組織重量は最大50%近く減少していることが明らかになった。

この結果は、ホタテガイ貝殻粉末中に存在する有機成分に脂肪分解を促進する因子が含まれていることを示唆している。

すでに我々は、脂肪細胞に分化する3T3-L1細胞、C3H10T1/2細胞を用い、貝殻より抽出した有機成分を培地に添加することによって細胞内に蓄積した中性脂肪（トリグリセリド）の分解が亢進されることを示した。

ラットを用いた*in vivo*での結果は、細胞培養系での結果に一致している。

貝殻に含まれる脂肪分解促進因子の効果をさらに明らかにするため、脂質代謝に関わるタンパク質のmRNA発現量が変化しているかどうかRT-PCR法を用いて更に検討を行った。その結果、貝殻粉末を食餌させたラットより採取した白色脂肪組織、および褐色脂肪組織中において、脂肪酸の β 酸化に関わるアシルCoAデヒドロゲナーゼ、アゴニストが脂肪分解を顕著に促進する $\beta 3$ アドレナリン受容体のmRNA発現量が有意に増加していることが明らかになった。さらに興味深いことに、元来白色脂肪組織では発現していない、熱産生タンパク質（脱共役タンパク質UCPI）が、貝殻粉末を食餌させたラットでは発現していることも明らかにした。

UCPIは、抗肥満薬として開発が行われている $\beta 3$ アドレナリン受容体アゴニストによっても発現が上昇し、脂肪分解促進の鍵となるタンパク質であることが知られている。また、C3H10T1/2を用いた培養細胞系において行ったRT-PCRの結果においても、ほぼ一致した結果が得られたことから、ホタテガイ貝殻中に含まれる有機成分が、ラットを用いた*in vivo*実験においても効果を示すことが明らかになった。さらにこの作用はオリゴ糖などで見られる生体内への脂質吸収を阻害することによるものではなく、脂質代謝系を活性化することによって生じるものであることが明らかになった。

一方、ホタテガイ貝殻抽出液より単離した脂肪分解促進因子は糖タンパク質であることを明らかにした。さらにそのN末端構造分析から、本タンパク質が新規タンパク質であることがわかった。付加した糖鎖構造を明らかにするため、無水ヒドラジン消化後、遊離した糖鎖を単離しその単糖組成分析を行ったところ、ガラクトースを豊富に含む糖鎖であることも明らかにした。

今後の展望

本申請研究で得られた結果はホタテガイ貝殻中には、脂肪分解を促進する因子が存在し、*invivo*においても機能を果たすことを示した。またその作用機構はオリゴ糖のようなものではなく、生体内の脂質代謝系を賦活化することによって生じるもので

あることを明らかにした。今後、健康食品などへの実用化に向け、本申請研究ではできなかった糖タンパク質に付加した糖鎖構造の決定、タンパク質領域の遺伝子クローニングを行うとともに、ヒト脂肪細胞への効果を含めさらなる検討を進めていく予定である。