

総説特集：おいしさのシグナルと肥満（ダイエット）の科学 - 8

食品成分によるエネルギー消費の戦略的増強
無辛味トウガラシを用いた例*

伏木 亨**

(京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻)

体脂肪の増減はエネルギー摂取とエネルギー消費とのバランスで決まる。エネルギー消費は基礎代謝を除けば運動と食後の熱産生を含む非震え熱産生が中心である。ここでは、食後の熱産生に焦点を絞り、その戦略的な増強のために食品成分として無辛味トウガラシ成分カプシエイトを利用する例について述べたい。

キーワード：エネルギー消費、食後熱産生、カプサイシン、無辛味、カプシエイト

体脂肪の蓄積は摂取エネルギー量と消費エネルギー量の差である。長期的には、摂取エネルギーと消費エネルギーの差が体脂肪の増減となる。体脂肪蓄積の予防は消費と摂取の両方を考えることが重要である。摂取は食欲との戦いである。ここでは消費エネルギーの増強に焦点を絞り、コントロールされた条件下でトウガラシ類の摂取による定量的で精密なエネルギー消費の制御をあえて戦略的なエネルギー消費と表現した。

体脂肪組織 1 g は 7 kcal のエネルギーとほぼ等価であると考えられており、エネルギー消費量は計算上は体脂肪消費量として考えることができる。体内のエネルギー物質は脂肪だけではないが、長期的に見ればエネルギーの出入りは体脂肪の増減に集約される。

一般的なヒトの消費エネルギーの内訳を見ると、基礎代謝がその 6 割以上を占める。運動（活動）によるエネルギー消費と食後の産熱がそれぞれ 10~15% 程度である。運動（活動）は制御が容易で理想的なエネルギー消費であるが苦痛や疲労の軽減など工夫が必要である。食後の産熱には様々な要因があり、メカニズムも一様ではない。

我々は、トウガラシのカプサイシンや他の食品成分が交感神経の活動を高く保つことを実験動物やヒトで明らかにしてきた。トウガラシによる交感神経刺激とエネルギー消費は食品としては群を抜いて大きい。しかし、身体活動によるエネルギー消費に比べるとさほど大きいものではない。我々の計算では、トウガラシによるエネルギー消費の増加量は約 0.021 kcal/kg/min 程度であり、安静時と読書中のエネルギー消費の違い程度に相当する。しかし、身体活動と食品の効果は相乗的であり、例えば読書しながらトウガラシの摂取は、読書(0.023 kcal/kg/min)を散歩(0.05 kcal/kg/min)に変える程度の作用がある。水野谷らはトウガラシ成分を与えたマウスをトッドミルで運動させ、酸素消費量および脂肪燃焼量の増加が相乗的に起こることを報告している¹⁾。

1. トウガラシの効果は古くから注目されていたが

トウガラシによってエネルギー消費を促進させる試みは古くから成されていた。トウガラシやその辛味成分カプサイシンの摂取が顕著な体熱産生を促すことが実感できたからである。しかし、カプサイ

* Recieved May 30, 2006; Accepted June 23, 2006

Strategic reinforcement of body energy expenditure by foodstuffs :with non-pungent hot pepper

**Toru Fushiki, Lab. Nutri. Div. Food Sci. and Biotech., Grad. Sch. Arg., Kyoto Univ., 606-8502, Japan; d53765@sakura.kudpc/Kyoto-u.ac.jp, Fax: +81-75-753-6264

ンの作用機構が解明され始めたのは最近のことである。

1997年、カプサイシン投与による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を指標にしてカプサイシンレセプター遺伝子がクローニングされた²⁾。リガンドであるカプサイシンは、バニリル (vanillyl) 基を有することから類縁物質とともにバニロイド (vanilloid) と称されているので、クローニングされたレセプターは当初 vanilloid receptor subtype 1 (VR1) と命名された。VR1 はショウジョウバエの眼の光受容に関与する分子 TRP (transient receptor potential) と約 20% の相同性を持っていることから、現在では TRP サブファミリー TRPV に分類され TRPV1 と呼ばれている。

TRPV1 を発現させた細胞を用いたパッチクランプ法による解析から、TRPV1 は細胞内セカンドメッセンジャーを介さずにカプサイシンによって活性化されることがわかった。しかもカプサイシンだけでなく 42℃ を越える温度によっても活性化された³⁾。42℃ は生体に痛みを引き起こす温度閾値とほぼ一致している。カプサイシンや酸は TRPV1 の活性化温度域を 42℃ から体温以下にまで下げる可能性があり、そのような条件では体温すら熱い刺激になることになる。カプサイシンがホットと形容されること、痛みを生じることと符合している。

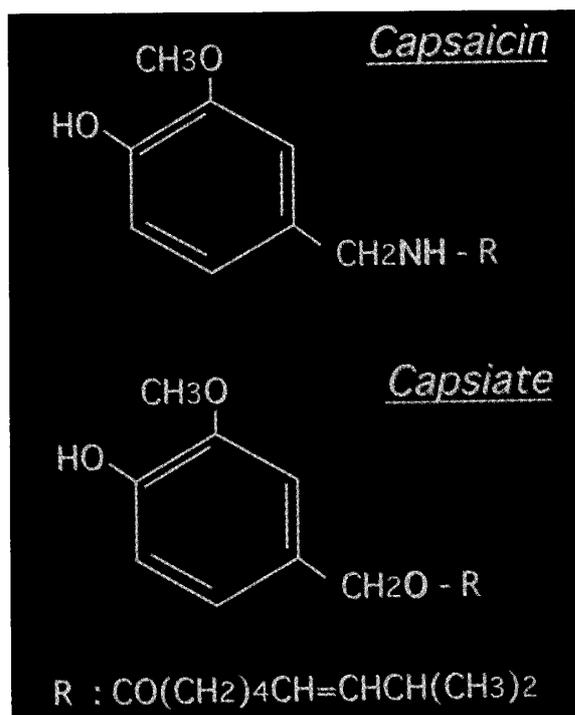


図1 カプサイシンとカプシエイトの構造。

一方、トウガラシが TRPV1 を介してどの様にエネルギー消費を惹起するのかについては、交感神経活動の上昇と副腎からのアドレナリンの放出を介するエネルギー消費が主要な作用と考えられているが詳細は不明な点が多い。

2. 辛くないカプサイシン類似物質物質カプシエイトの発見

カプサイシンを含むトウガラシがエネルギー消費を促すことは確実としても、トウガラシは辛すぎる。動物実験で体脂肪蓄積抑制効果が明らかになっている量である 6~10 mg/kg/day の投与は、人間が摂取するには多すぎる⁴⁾。辛味がトウガラシによるエネルギー消費を実用的なものにするための障害であった。

京都大学の矢澤らはタイから導入した辛いトウガ

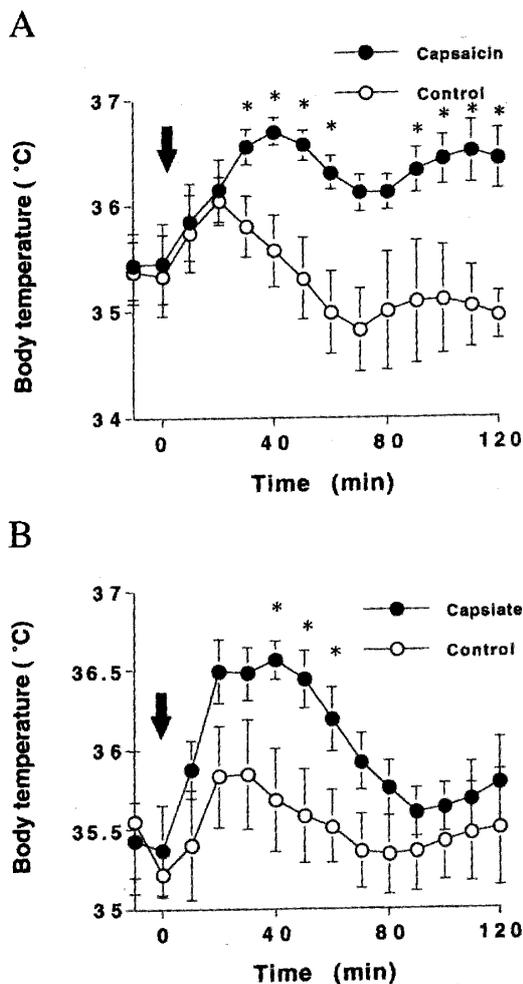


図2 カプサイシン (A) およびカプシエイト (B) 10 mg/kg を投与されたマウスの深部体温変化。

ラシのなかに辛くないものを少数観察した。長年にわたる育種によって辛味のない品種を固定し、CH19Sweetと命名した⁵⁾。矢澤らは、この新種のトウガラシ摘果作業中に作業者が温熱感を強く感じることに気付いた。その後の研究によって、感受性の高いヒトでは数本の摂取で発汗するなど、生理的効果の伺える現象が観察された。続いてCH19Sweetに含まれている生理活性を担う化合物の構造が決定され、生理活性成分がカプシエイトと命名された⁶⁾。カプシエイトはカプサイシン分子中の酸アミド結合がエステル結合に変わったものである。カプシエイトの化学的特徴としては、カプサイシンよりも疎水性が高いことおよび水の存在下で分解されやすいことがあげられる。

3. 辛くないカプシエイト、CH19Sweetによるエネルギー代謝亢進、体脂肪蓄積抑制作用

カプサイシン、カプシエイトをマウスに経口投与にて与えた結果、酸素消費量が両者とも上昇した。血中のアドレナリン、グルコース、および遊離脂肪酸は両者とも上昇した。血中トリグリセリド濃度は両者で減少した。また、カプサイシン、カプシエイトを経口投与で2週間毎日摂取させた結果、両者で白色脂肪組織重量が減少した。これらのことからカプシエイトはカプサイシンと同様に脂質の代謝回転を上げ、エネルギー代謝を増加させ、体脂肪蓄積を抑制することが示された⁴⁾。また、人間を用いた

実験でもエネルギー消費を増加させる効果を示唆する結果を得た⁷⁾。ただし、カプシエイトを投与したマウスは摂食量を増してエネルギー消費を補おうとするため、ペアフィーディングの実験が必要である。

体脂肪の蓄積抑制は、絶食のようなエネルギーの摂取抑制や運動のようなエネルギーの消費のどちらによっても達成が可能である。しかし、前者は基礎代謝を低下させることが報告されている。カプサイシンならびにカプシエイトによる体脂肪の蓄積抑制効果がどのようなものであるのかについて、両者と比較した。

2週間にわたって食餌エネルギーを10%抑制した群と1日1時間強制水泳運動を行わせた群のマウス(ddY♂)はいずれも10 mg/kgカプシエイト投与群と同程度の体重減少を示した。最終日から48時間各群を無処置の状態においた後の安静時の酸素消費量と脂肪燃焼量は運動群とカプシエイト群で高い状態が維持されており、エネルギー摂取抑制群ではむしろ低下した。カプシエイト投与群では摂食抑制群よりもエネルギー消費レベルが高まっており、運動に近いエネルギー代謝高進状態であることが示唆された。

カプサイシンならびにカプシエイトの長期摂取によって、褐色脂肪組織(BAT)のUCP1 mRNA およびUCP1 タンパク質、白色脂肪組織のUCP2 mRNAが

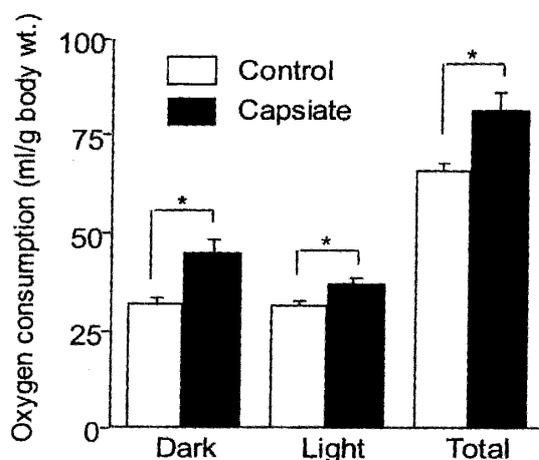


図3 カプシエイトを10 mg/kg投与されたマウスの酸素消費量の増加。明暗12時間サイクル条件で暗期及び明期に測定。

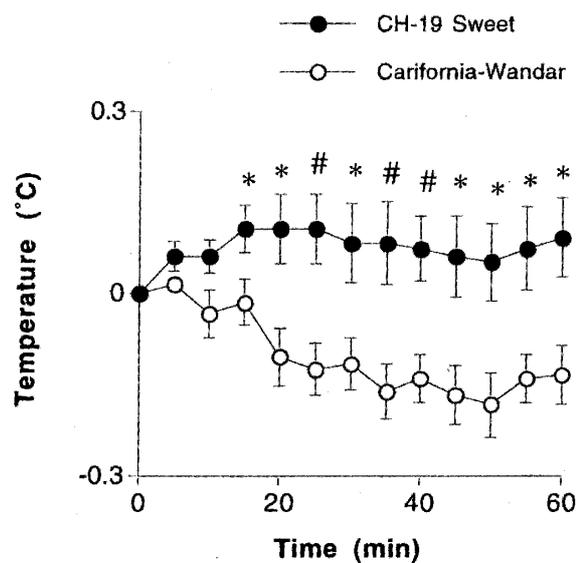


図4 カプシエイトを高濃度含むCH19Sweet果実(0.1g/kg)を経口摂取したときの深部体温〔鼓膜温〕の変化。対照群にはカプシノイドおよびカプサイシンノイドを含まないカリフォルニアワンダー種を同量摂取。

増加した。単回投与でも BAT の UCP1 mRNA と筋肉の UCP3 mRNA が増加した⁸⁾。

カプサイシンには熱産生と熱放散の2つの作用があり、独立した神経系で制御されていることが明らかにされている。カプサイシンを大量に投与すると熱の発散が生産を越え深部体温が低下するがカプシエイトではそのようなことはない。カプサイシンが顔、頭、首を中心に高い皮膚表面温度分布を示すのに対して、カプシエイトは顔や頭の温度がほとんど上昇せず、腕や指、足などに高い温度の分布が見られる。自律神経による血流の制御が異なるものと思われる。

一方、無辛味トウガラシが本当に人間の体脂肪蓄積を抑制する効果を持つかについて、エネルギー代謝に基づく詳細な検討を試みた。ヒトにカプシエイトを含むトウガラシ CH19Sweet を与えると(0.1 g/kg)、個人差はあるが数時間にわたって安静時代謝の10~20%に相当する穏やかな酸素消費量の増加が観察される。被験者の安静時代謝を65 kcal/時とすると20%にあたる13 kcal/時のエネルギー消費増加である。CH19Sweet を複数回投与して合計8時間にわたって同レベルのエネルギー消費の増加が起これば100 kcalのエネルギー消費となる。この数字は積極的な軽運動によって1日に消費することが推奨されている200 kcalの半分程度に相当する。カプシエイトを21日間投与すると、計算上は2100 kcalのエネルギー消費と300 gの体脂肪減少が

生じる。1年間をトータルするとかなりの量になるが、数週間の実験で僅かな変化を検出するには精密な試験条件が必要となる。

12名の健康な成人男性を被験者にした。身長と体重から求めた個人のエネルギー必要量から体重の増減のない食事内容と量を推定した。実験前1週間は食事への適応期間とし、体重増減がない食事量となるよう最終的に調整した。実験期間を通じて三食すべてについて担当者が食事を調理・管理し、過激な運動の禁止、規則的な排便、食事以外の食品・酒類の摂取を禁止した。2週間にわたりカプシエイトを含むCH19Sweetを1日3回食前に投与した(0.4 g/kg/day)。体重測定は1日3回食前排尿後にを行い、規則的な排便を励行した。

対照群の体重変化は実験期間中僅かであった。カプシエイトを投与した群では体重と体脂肪の有意な減少が観察された。CTスキャンで内臓脂肪蓄積の低下が観察された。

また、心拍変動パワースペクトル解析法によりCH19Sweet摂取により交感神経活動が亢進し、副交感神経活動が抑制されることがわかった。この交感神経活動の亢進がエネルギー消費の亢進に関与していると推察された。また、交感神経活動の亢進と体重減少が相関していることも明らかとなった。自律神経活動の測定によって事前にCH19Sweetに対する感受性の高さを調べれば、長期摂取の効果がある程度予想できることになる(井上ら未発表デー

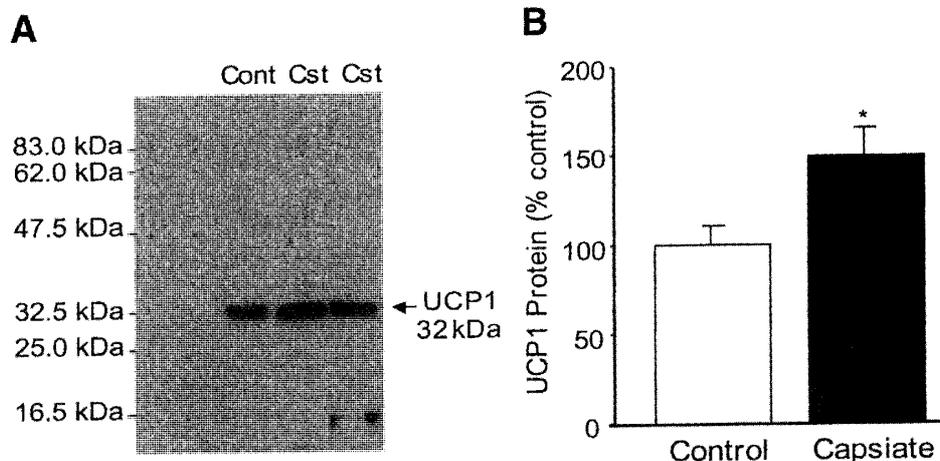


図5 カプサイシン(CST)を2週間連続投与後の、褐色脂肪組織のUCP1レベルの増加。Western Blot解析ならびに計算値。

タ)。

食品成分による体脂肪や体重の抑制は大きいものではなく、トウガラシのような顕著な作用を持つものでも短期間内での検出は容易ではない。脂肪蓄積抑制作用の大きさは酸素消費量から推定できるが、ヒトで実証するためには少なくともエネルギー出納が厳密に管理された条件での実験が必要である。

4. 辛くないのになぜ身体はホットになるのか

辛くないにもかかわらず生理作用が見られる点は不明である。富永はカプサイシンとカプシエイトがともに VR1 に受容されることをパッチクランプ法で示した⁹⁾。カプシエイトは口腔内三叉神経にある VR1 受容体と結合するまでに活性を失う可能性がある。渡辺らはカプシエイトの疎水性の強さが VR1 の機能ドメインのある膜深部への透過を妨げていることを示唆している(渡辺ら、未発表データ)。一方、生理作用が共通である機序は説明されていない。我々は富永との共同研究で実施した VR1 欠損ノックアウトマウスの実験から、生理的な作用は辛味と同様に VR1 受容体を介するものであることを示した¹⁰⁾。

カプシエイトをカプセルで摂取しても熱生産が生じる。したがって、生理作用には口腔内での受容が必須ではない。経口投与したカプシエイトは循環血中には検出されない。カプシエイトは血中やリンパには移行せずに分解されてしまう。あるいは移行したとしても速やかに分解される。一方カプサイシンは血液中にも移行する。カプシエイトは消化管から吸収されるまでに生理的な作用のための受容が行われている可能性が高い。

最近、川端らは、カプシエイトがラットの体温変化をもたらす生理的な作用部位が消化管であることを明らかにした。さらに神経切除実験によって腸管膜神経がカプシエイトの生理作用に関与していることを示している(川端ら、投稿中)。

ここで紹介した研究は京都大学農学研究科栄養化学分野で行われたものをもとにしています。教室員ならびに共同研究者の方々に感謝申し上げます。また、研究にご協力いただいた自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター富永真琴先生に感謝

いたします。

文 献

- 1) Haramizu S, Mizunoya W, Masuda Y, Ohnuki K, Watanabe T, Yazawa S and Fushiki T: Capsiate, a nonpungent capsaicin analog, increases endurance swimming capacity of mice by stimulation of vanilloid receptors. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 70(4), 774-781 (2006)
- 2) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD and Julius D: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389, 816 (1997)
- 3) Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI and Julius D: The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21, 531 (1998)
- 4) Ohnuki K, Haramizu S, Oki K, Watanabe T, Yazawa S and Fushiki T: Administration of capsiate, a non-pungent capsaicin analog, promotes energy metabolism and suppresses body fat accumulation in mice : *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 65, 2735 (2001)
- 5) Yazawa S, Suetome N, Okamoto K and Namiki T: Content of capsaicinoids and capsaicinoid-like substances in fruit of pepper (*Capsicum annuum* L) hybrids made with CH-19 Sweet as a Parent : *Jpn. Soc. Hortic. Sci.* 58, 601-607 (1989)
- 6) Kobata K, Toda T, Yazawa S, Iwai K and Watanabe T: Novel capsaicinoid like substances, capsiate and dihydrocapsiate, from the fruits of a nonpungent cultivar, CH-19 Sweet, of pepper (*Capsicum annuum* L): *J. Agric. Food Chem.* 46, 1695 (1998)
- 7) Ohnuki K, Niwa S, Maeda S, Inoue N, Yazawa S and Fushiki T: CH-19 Sweet, a Non-Pungent Cultivar of Red Pepper, Increased Body Temperature and Oxygen Consumption in Humans. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 65, 2033 (2001)
- 8) Masuda Y, Haramizu S, Oki K, Ohnuki K, Watanabe T, Yazawa S, Kawada T, Hashizume S and Fushiki T: Upregulation of uncoupling proteins by oral administration of capsiate, a nonpungent capsaicin analog. *J. Appl. Physiol.* 95, 2408 (2003)

伏木

- 9) Iida T, Moriyama T, Kobata K, Morita A, Murayama N, Hasizume S, Fushiki T, Yazawa S, Watanabe T and Tominaga M: TRPV1 activation and induction of nociceptive response by a non-pungent capsaicin-like compound, capsiate. *Neuropharmacology* 44, 958-967 (2003)
- 10) 川端二功, 木村和歌子, 井上尚彦, 富永真琴, 伏木亨: カプシエイトによるエネルギー消費亢進メカニズムの検討 -TRPV1 ノックアウトマウスを用いた解析, 第20回日本香辛料研究会講演要旨集, 17-18 (2005)

< 著者紹介 >

伏木 亨 (ふしき とおる) 氏略歴

1975年 京都大学農学部卒業

1980年 同大学院博士課程修了

1980年 京都大学農学部食品工学科 助手

1988年 同助教授

1994年 同教授

(1997年改組後は 京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻)

