
健康効果の宝庫：セサミン

+菅野道廣・井手 隆

+熊本県立大学，独立行政法人食品総合研究所

健康効果の宝庫：セサミン

+菅野道廣・井手 隆

+熊本県立大学, 独立行政法人食品総合研究所

要 旨

リグナンは植物界に広く存在する化合物であるが、その起源によって構造や機能にはかなりの違いがある。ゴマに特異的に含まれるセサミンは、きわめて多様な生理活性を有し、機能性食品素材としての価値は非常に高く、多くの研究者の関心を集めている。なお、自然界ではセサミンとして存在するが、ゴマ油の精製過程の副産物であるセサミン標品はセサミンそのものと異性体であるエピセサミンの等量混合物であり、多くの情報はこの標品を用い得られている。われわれは、ラットを用いセサミンの様々な生理機能を明らかにしてきた。セサミンの血清コレステロール濃度低下作用に関し、セサミンがコレステロール吸収を低下させることを明らかにした。コレステロール吸収低下は一般的に肝臓でのコレステロール合成を上昇させるが、意外なことにセサミンは肝臓でのコレステロール合成をも阻害することが見いだされた。つまり、セサミンのコレステロール濃度低下作用はコレステロールの吸収と合成の阻害が原因となっている。一方、セサミンは肝臓における脂肪酸 β -酸化を強く促進する。その効果は天然の機能性成分中では最も強いものである。セサミンは転写因子ペルオキシゾーム誘導剤活性化受容体 (PPAR) のリガンドとして作用し、肝臓 β 酸化系酵素の遺伝子発現を誘導するようである。また、セサミンと魚油が相乗的に肝臓の β 酸化を促進することも示された。一方、セサミンは肝臓の脂肪酸合成を抑制する。脂肪酸合成低下は、ステロール調節エレメント結合タンパク質 (SREBP) -1 の遺伝子発現低下と活性化の抑制による脂肪酸合成系酵素遺伝子発現低下に起因する。エピセサミンの β 酸化促進作用はセサミンよりはるかに強いが、脂肪酸合成抑制作用は両者で同等である。このような脂肪酸代謝に対する効果を活用して、他の食品成分 (たとえば共役リノール酸) の体脂肪低減効果を促進させることなどもできる。

セサミンは種々のゴマリグナンの中で量的に最も多く含まれ、多彩な生理機能を有し、数多くの研究者の注目を集めてきた。ゴマ油の精製過程の副産物であるセサミン標品はセサミンそのものと異性体であるエピセサミンの等量混合物であり、多くの情報はこの標品を用い得られている(図 1)。セサミンの健康効果に関する研究は、京都大学の清水ら(1) による微生物での $\Delta 5$ 不飽和化酵素活性の阻害作用発見に端を発する。われわれは、セサミンの生理機能についてラットを用い飼育実験を行い、以下の効果を発見した。1. 血清コレ

ステロール低下作用、2. 肝機能の亢進（アルコール解毒促進）、3. リノール酸のアラキドン酸への代謝とエイコサノイド産生の阻害、4. 化学発癌剤による乳癌発症の抑制、5. 免疫機能改善、6. 脂肪酸 β 酸化促進、7. 生体内抗酸化作用など。

生体内抗酸化に関しては、別の研究者によってトコフェロールの生体保持量（特に γ -トコフェロール）を増加させることが示されている (2)。最近、セサミンはチトクローム p-450 が関与するマイクロゾームのトコフェロール代謝系の阻害剤であることが示された (3)。老化促進マウスでの老化予防機能 (4)、ラットにおける血圧降下作用など (5)、多様な機能性も明らかにされてきている。その多彩な生理活性から機能性食品素材としてのセサミンの価値は非常に高い。本稿ではセサミンが脂質代謝に与える影響に焦点を当て、我々の研究成果について概説したい。

1. セサミンのコレステロール代謝調節機能

清水等(1)の研究により、セサミンが微生物の $\Delta 5$ -不飽和化酵素の阻害剤であることが、初めて見いだされた。この事実はセサミンがヒトを含めた、動物の脂質代謝にも大きな影響を与える可能性を示唆した。そこで、我々はゴマ油よりリグナンに富む抽出物を調製し、ラットの脂質代謝に与える影響を検討した (6)。その結果、ゴマ油抽出物は高度不飽和脂肪酸代謝のみならず、コレステロール代謝にも影響を与えることが示唆された。そこでセサミンがコレステロール代謝の種々パラメータに与える影響を詳細に調べた (7)。コレステロール無添加食および添加食摂食ラットでセサミンを 0.5%加えた食餌は血清と肝臓のコレステロール濃度を低下させた (表 1)。セサミンはコレステロールのリンパへの輸送を低下させ(図 2)、また糞中への中性ステロイド排泄を増加させることからコレステロール吸収阻害活性があることが明らかとなった。セサミンがミセルへのコレステロールの溶解を低下させることが、この吸収阻害の原因と思われる。

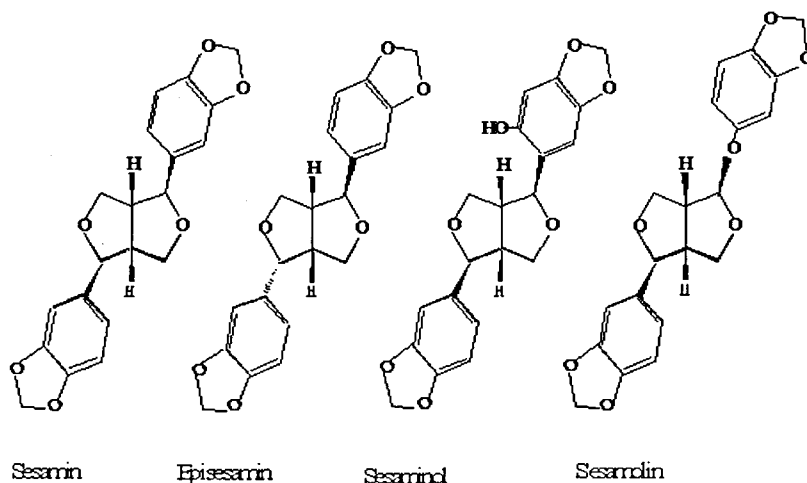


Fig. 1. Structures of sesame lignans.

コレステロール吸収低下は一般的に肝臓でのコレステロール合成を上昇させるが、意外なことにセサミンは肝臓ミクロゾームに存在するコレステロール合成の制御酵素 HMG-CoA 還元酵素活性を低下させる(表 2). つまり、セサミンのコレステロール濃度低下作用はコレステロールの吸収と合成の障害が原因となっている。肝臓のコレステロール合成系酵素と低密度リポタンパク質受容体の遺伝子発現は転写因子ステロール調節エレメント結合タンパク質 (SREBP) -2 により制御される (8). セサミンは HMG-CoA 還元酵素と低密度リポタンパク質受容体両者の mRNA レベルを低下させることから(9). SREBP-2 がセサミンのコレステロール合成低下作用に関与していると思われる。

Table 1. Effects of sesamin on concentrations of serum and liver cholesterol

Exp. No. and Group	Cholesterol level	
	Serum (mg/dl)	Liver (mg/g)
Exp. I		
Purified diet	108±4 ^a	2.54±0.13 ^a
Diet + sesamin	110±5 ^a	1.95±0.06 ^b
Diet + cholesterol	136±8 ^b	20.8±2.2 ^c
Diet + cholesterol and sesamin	102±5 ^a	9.13±1.02 ^d
Exp. II		
Commercial chow	69.1±5.2 ^a	2.86±0.19 ^a
Chow + sesamin	55.5±3 ^b	1.82±0.04 ^b

Values are means fSEM. Values with different letters are significantly different in each experiment ($P < 0.05$)

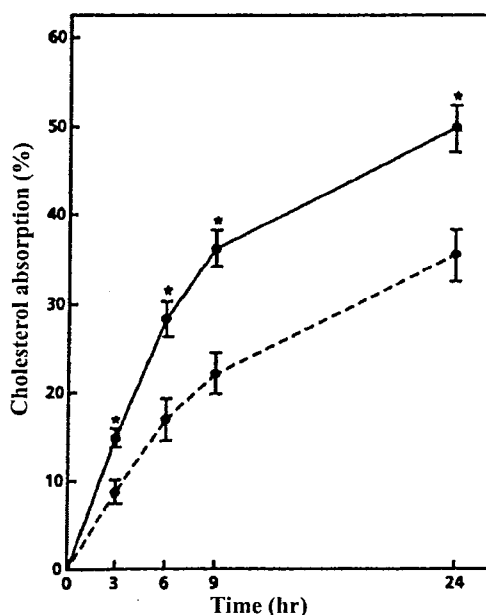


Fig. 2. Effects of sesamin on the lymphatic absorption of cholesterol.

*Significantly different from the sesamin group ($P < 0.05$); (—) control; (- - -) sesamin.

セサミンのコレステロール低下作用に関連して、セサミンと α -トコフェロールが相乗的に血清コレステロール濃度を低下させることが見いだされた (10)。セサミンの飼料への0.05 と 0.2%添加条件下で 1% の α -トコフェロール添加はセサミンのコレステロール低下作用を増強した。しかし、 α -トコフェロールそのものには血清コレステロール濃度低下作用は認められなかった。 α -トコフェロールは量依存的にセサミンのコレステロール濃度低下作用を増強することも示され (表 3)、0.2%の α -トコフェロール添加でもその作用は明らかに確認された。 α -トコフェロールはセサミンの生体内保持量を増加させ、このような作用を引き起こすと推察される。

Table 2. Effects of sesamin on concentrations of serum and liver cholesterol

Exp. No. and Group	HMG-CoA reductase (<i>pmol/min per mg protein</i>)
Exp. I	
Purified diet	203±12 ^a
Diet + sesamin	151±11 ^b
Diet + cholesterol	51.6±2.0 ^c
Diet + cholesterol and sesamin	29.0±2.4 ^d
Exp. II	
Commercial chow	269±27 ^a
Chow + sesamin	172±13 ^b

Values are means \pm SEM. Values with different letters are significantly different in each experiment ($P < 0.05$)

Table 3. Effects of sesamin and α -tocopherol on serum cholesterol level

Group	Serum cholesterol (mg/dl)
Exp. I	
Cholesterol diet	490±94 ^a
+ 1.0% α -tocopherol	460±70 ^a
+ 0.05% sesamin	437±76 ^b
+ 0.05% sesamin+1.0% α -tocopherol	244±23 ^{bc}
+ 0.2% sesamin	371±28 ^{ac}
+ 0.2% sesamin+1.0% α -tocopherol	149± 9 ^b
Expt. 2	
Cholesterol diet	492±24 ^a
+ 0.2% sesamin	374±64 ^b
+ 0.2% sesamin+0.2% α -tocopherol	243± 5 ^c
+ 0.2% sesamin+1.0% α -tocopherol	184±13 ^c

Values are means \pm SEM. Values with different letters are significantly different in each

2. セサミンによる肝臓β酸化の誘導

このように、セサミンのコレステロール低下作用がコレステロール吸収と合成の阻害により発現することが示された。肝臓の脂肪酸合成とβ酸化活性の変化もまた血清脂質濃度を制御する大きな要因であるが、セサミンは肝臓の脂肪酸代謝を大きく変化させる生理作用を持つことが明らかにされた(9, 11)。図3にラットに0-0.5%のセサミンを含む飼料を与えたときの、肝臓ミトコンドリアとペルオキシゾーム脂肪酸酸化活性変化を示した。セサミンは量依存的に脂肪酸酸化活性を上昇させ、セサミン0.5%添加食でミトコンドリア活性は約2倍、ペルオキシゾーム活性は10倍以上に増加した。セサミンはまた量依存的に種々の脂肪酸酸化系酵素の活性と mRNA 量を上昇させた(図4)。このように、セサミンは強力な肝臓脂肪酸酸化誘導剤であることが見いだされた。脂質代謝制御に深く関わる転写因子としてペルオキシゾーム誘導剤活性化受容体(peroxisome proliferator-activated receptor、PPAR)が知られている(12)。種々のタイプの PPAR (α , γ_1 , γ_2 および δ) が組織特異的に発現し、その機能を果たしている。肝臓で高発現しているのは PPAR α であり、肝臓の脂質代謝調節に中心的役割を果たしている。脂質低下剤であるクロフィブレートなど、ペルオキシゾーム誘導剤と総称される種々の薬剤は PPAR α を活性化することにより肝臓の脂肪酸酸化系酵素の遺伝子発現を増加させ、血清脂質濃度低下作用を示す。セサミンは恐らく天然の PPAR α 活性化剤として作用し、肝臓の脂肪酸酸化系酵素遺伝子発現を誘導すると考えられる。

魚油は PPAR を介して、脂肪酸酸化活性を上昇させることが知られている。そこで、魚油とセサミンが肝臓の脂肪酸酸化活性に与える相互作用について調べた(13)。ラットに

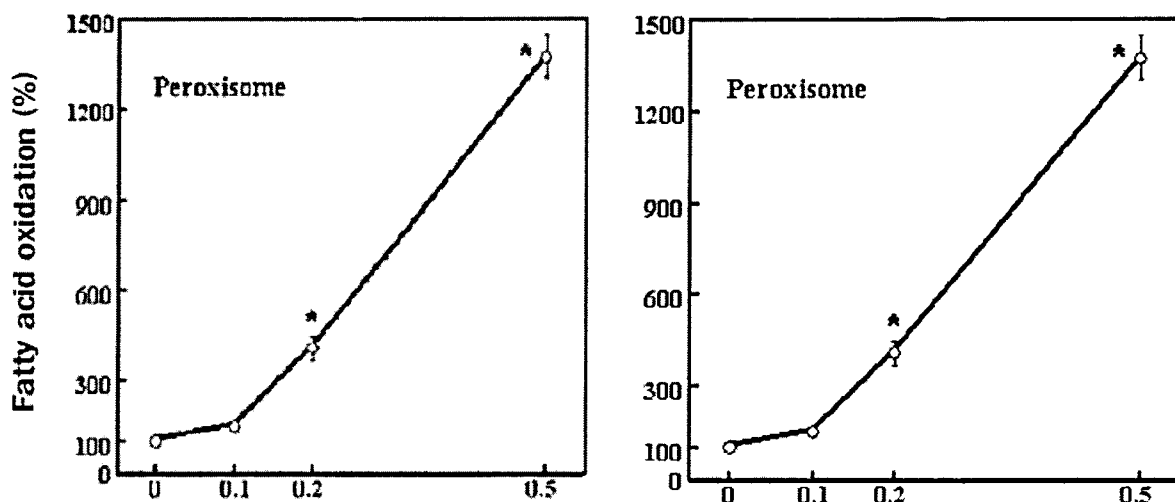


Fig. 3. Effect of sesamin on mitochondrial and peroxisomal palmitoyl-CoA oxidation rates in rat liver.

* $P < 0.05$ v sesamin-free group.

8%のパーム油、サフラワー油あるいは魚油を含むセサミン無添加食あるいは 0.2%添加食を与えた。この結果、セサミンと魚油が相乗的に肝臓の β 酸化活性を上昇させることが見いだされた。セサミンと魚油は種々のペルオキシゾーム酵素の遺伝子発現を相乗的に増加させるが、ミトコンドリア酵素やミクロゾームチトクローム P-450 IV A1 の mRNA 量にはそのような応答が見られないことから、ペルオキシゾーム酵素の遺伝子発現の変化がこの相乗作用に関与することが推察された。魚油によるセサミンの β 酸化活性化の増強作用は、高度に精製された DHA や EPA 添加によっても再現することができる。魚油とセサミンの組み合わせは生体の脂質代謝改善に有効な手段と考えられる。

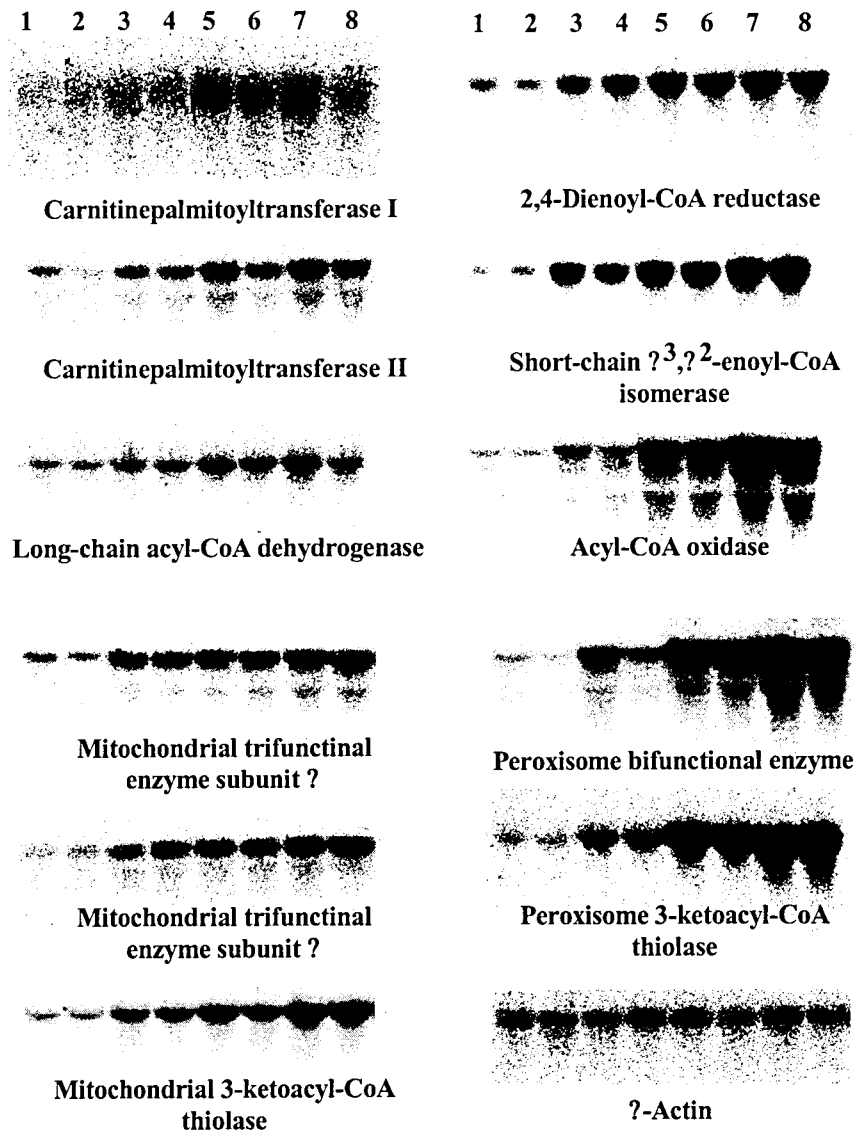


Fig. 4. Effect of sesamin on mRNA expression of hepatic mitochondrial and peroxisomal fatty acid oxidation enzymes. Lanes 1 and 2: RNA from rats fed a sesamin-free diet, 3 and 4: 0.1% sesamin diet, 5 and 6: 0.2% sesamin diet, 7 and 8: 0.5% sesamin diet.

3. セサミンの脂肪酸合成抑制作用

セサミンは脂肪酸化を誘導するが反対に脂肪酸合成を抑制する活性を持つ (9, 11, 13). セサミンを 0.1% 含む飼料はラット肝臓の脂肪酸合成系酵素の活性と mRNA 量を 20~40% 低下させる (表 4). セサミン 0.2 および 0.4% 添加食ではこれらの値は対照の約半分となる.

ステロール調節エレメント結合タンパク質 (sterol regulatory element-binding protein, SREBP) は生体膜結合型の転写因子であり、脂肪酸合成系およびコレステロール合成系酵素の遺伝子発現調節に重要な役割を果たしている (8). 3つのタイプの SREBP (SREBP-1a, -1c および -2) が存在する。SREBP は約 1,150 アミノ酸からなるペプチドとして合成され、小胞体膜や核膜に結合して存在する (前駆体 SREBP). DNA 結合配列が存在する、N 末端部分 (約 500 アミノ酸) が特異的プロテアーゼにより 2 段階の反応で切断される。遊離した N 末端部分 (活性型 SREBP) は核内に移行し、遺伝子プロモーターに存在するステロール調節エレメント (SRE) に結合し、その活性化を引き起こす。SREBP-1 は主に脂肪酸合成系酵素遺伝子発現調節に関与している。SREBP-2 はコレステロール合成系酵素と低密度リポタンパク質受容体の遺伝子発現調節に関わっている。セサミンを 0.1 あるいは 0.2% 含む飼料の投与は SREBP-1 mRNA レベルを 25~30% 低下させた。セサミン 0.4% 添加飼料で

Table 4. Effect of sesamin on the activity and mRNA level of hepatic enzymes involved in fatty acid synthesis

	Enzymes				
	Acetyl-CoA carboxylase	Fatty acid synthase	ATP-citrate lyase	Glucose 6-phosphate dehydrogenase	Pyruvate kinase
Expt. 1					
Enzyme activity (μ mol/min per liver per 100 g body weight)					
0% Sesamin	14.4 \pm 1.0 ^c	29.7 \pm 2.1 ^b	59.4 \pm 2.9 ^c	93.8 \pm 3.9 ^c	232 \pm 7 ^c
0.1% Sesamin	9.26 \pm 0.93 ^b	20.2 \pm 1.7 ^a	41.5 \pm 3.0 ^b	54.3 \pm 3.4 ^b	187 \pm 6 ^b
0.2% Sesamin	6.16 \pm 0.66 ^a	16.1 \pm 1.0 ^a	31.5 \pm 2.3 ^a	38.8 \pm 2.8 ^a	130 \pm 7 ^a
mRNA level (%)					
0% Sesamin	100 \pm 4 ^c	100 \pm 8 ^b	100 \pm 6 ^c	100 \pm 10 ^c	100 \pm 4 ^c
0.1% Sesamin	64.9 \pm 2.9 ^b	63.9 \pm 6.4 ^a	71.6 \pm 3.2 ^b	64.4 \pm 5.9 ^b	74.7 \pm 4.7 ^b
0.2% Sesamin	48.0 \pm 2.2 ^a	50.5 \pm 3.3 ^a	52.2 \pm 4.4 ^a	36.5 \pm 8.9 ^a	45.4 \pm 5.2 ^a
Expt. 2					
Enzyme activity (μ mol/min per liver per 100 g body weight)					
0% Sesamin	13.5 \pm 0.5 ^b	27.2 \pm 2.8 ^b	55.2 \pm 4.4 ^b	85.6 \pm 6.7 ^b	260 \pm 18 ^b
0.2% Sesamin	7.62 \pm 0.47 ^a	14.4 \pm 1.3 ^a	31.6 \pm 2.7 ^a	34.1 \pm 5.9 ^a	130 \pm 5 ^a
0.4% Sesamin	7.96 \pm 0.61 ^a	16.7 \pm 1.7 ^a	30.0 \pm 3.1 ^a	38.3 \pm 5.6 ^a	115 \pm 9 ^a
mRNA level (%)					
0% Sesamin	100 \pm 5 ^b	100 \pm 6 ^b	100 \pm 5 ^b	100 \pm 5 ^b	100 \pm 8 ^b
0.2% Sesamin	51.0 \pm 2.6 ^a	40.7 \pm 4.1 ^a	56.1 \pm 3.6 ^a	51.5 \pm 3.2 ^a	34.0 \pm 2.6 ^a
0.4% Sesamin	52.8 \pm 3.4 ^a	42.8 \pm 8.8 ^a	59.6 \pm 5.9 ^a	51.1 \pm 2.5 ^a	35.3 \pm 4.6 ^a

Values are means \pm SE of 7-8 rats. mRNA level was expressed by assigning a value of 100 for mRNA in rats fed 0% sesamin diet. Values in a column with different superscript letters are significantly different at $P < 0.05$.

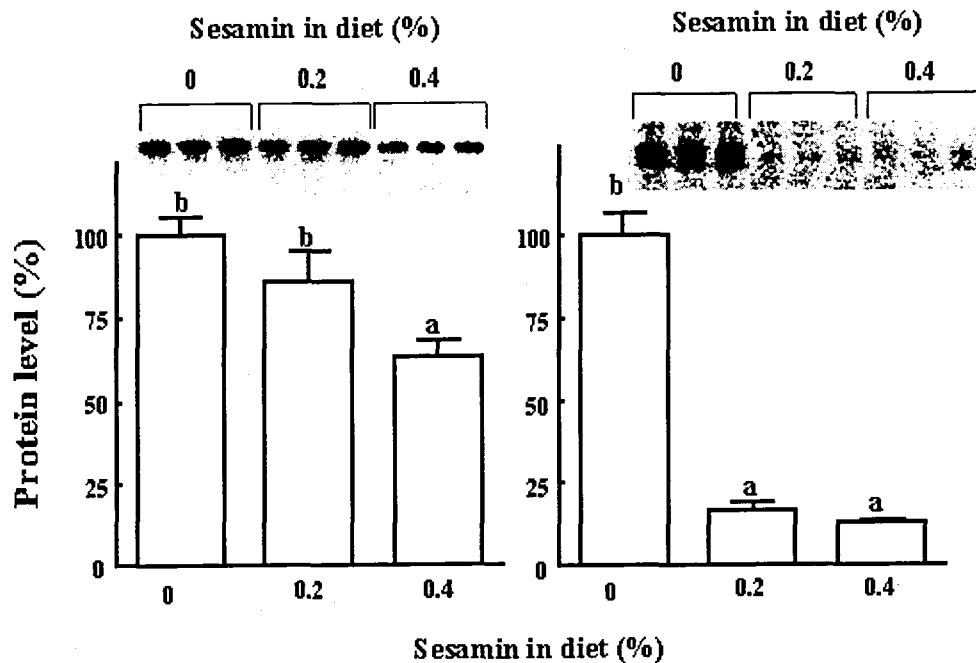


Fig. 5. Western-blot analysis of the content of membrane-bound precursor and the mature nuclear forms of SREBP-1 in the liver of rats fed diets containing 0, 0.2 and 0.4% sesamin. Mean values not sharing a common letter are significantly different at $P < 0.05$.

はその値は対照群の約半分となった。さらに、ウエスタンブロットにより、膜結合型前駆体 SREBP-1 および核内の活性型 SREBP-1 量を調べた (図 5)。セサミンは量依存的に前駆体 SREBP-1 タンパク質量を低下させたが、0.4%セサミン食で観察される低下は 37%程度であり、mRNA レベルの変化から予想されるものより小さかった。これに対し、0.2%および 0.4%セサミン食は核内に存在する活性型 SREBP-1 量を対照群の約 1/5 にまで大きく低下にさせた。これらの観察は SREBP-1 がセサミンの脂肪酸合成抑制作用に関与することを示している。活性型 SREBP-1 タンパク質量のセサミンによる低下は SREBP-1 mRNA 量や前駆体 SREBP-1 タンパク質量の変化から予想されるよりはるかに大きい。このことはセサミンが SREBP-1 の遺伝子発現を低下させるとともに、SREBP-1 の前駆体から活性型への転換に関与するタンパク分解の過程にも影響を与え、脂肪酸合成系酵素遺伝子発現低下を引き起こすことを示唆している。

以上のようにセサミンは脂肪酸酸化を増加させ、反対に脂肪酸合成抑制することが明確となった。このような肝臓脂肪酸代謝変化は、トリグリセリド合成とトリグリセリドに富む極低密度リポタンパク質の生成・分泌を抑制すると考えられる。事実、ラット灌流肝臓を用いた実験で、セサミンがトリグリセリド分泌を増加させ、反対にケトン体産生を増加させることが示された (14, 15)。

4. セサミンとエピセサミンが肝臓脂肪代謝に与える影響の比較

以上のようにセサミンがラットの脂質代謝に大きな影響を与えることが示された。しかし、ここで用いたセサミン標品はセサミンとエピセサミンの1 : 1混合物であり、このような作用がいずれの化合物に起因するかは明らかではなかった。そこで、両者が肝臓の脂肪酸代謝に与える影響を比較した (16)。ラットにリグナン無添加食および 0.2%のセサミンあるいはエピセサミン添加食を与えた。両者とも、ミトコンドリアとペルオキシゾームの β 酸化活性を増加させた (表 5)。しかし、増加の程度はエピセサミンでセサミンよりはるかに大きかった。セサミンはミトコンドリア活性を 1.7 倍、ペルオキシゾーム活性を 1.6 倍に増加させた。しかし、エピセサミンでの増加はそれぞれ、2.3 倍および 5.1 倍とはるか

Table 5. Effects of sesame lignans on the activity and gene expression of fatty acid oxidation enzymes

	Groups		
	Lignan-free	Sesamin	Episesamin
Enzyme activity (μ mol/min per liver of 100 g body weight)			
Palmitoyl-CoA oxidation			
Mitochondrial	1.67 \pm 0.15 ^a	2.89 \pm 0.11 ^b	3.83 \pm 0.14 ^c
Peroxisomal	1.69 \pm 0.11 ^a	2.76 \pm 0.10 ^b	8.56 \pm 0.59 ^c
Carnitine palmitoyltransferase	3.19 \pm 0.30 ^a	5.13 \pm 0.29 ^b	9.57 \pm 0.55 ^c
Acyl-CoA oxidase	1.21 \pm 0.08 ^a	1.78 \pm 0.10 ^b	7.20 \pm 0.29 ^c
3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	560 \pm 24 ^a	736 \pm 52 ^b	1493 \pm 58 ^c
3-Ketoacyl-CoA thiolase	176 \pm 18 ^a	253 \pm 11 ^b	390 \pm 36 ^c
Δ^3, Δ^2 -enoyl-CoA isomerase	68.7 \pm 2.1 ^a	129 \pm 6 ^b	199 \pm 6 ^c
2,4-dienoyl-CoA reductase	2.37 \pm 0.18 ^a	5.06 \pm 0.22 ^b	10.5 \pm 0.6 ^c
mRNA level (%)			
Mitochondrial enzymes			
Carnitine palmitoyltransferase II	100 \pm 0.2 ^a	146 \pm 9 ^b	210 \pm 9 ^c
Long-chain acyl-CoA dehydrogenase	100 \pm 12 ^a	128 \pm 8 ^b	150 \pm 6 ^b
Trifunctional enzyme subunit α	100 \pm 6 ^a	180 \pm 12 ^b	282 \pm 11 ^c
Trifunctional enzyme subunit β	100 \pm 12 ^a	170 \pm 19 ^b	278 \pm 28 ^c
Mitochondrial 3-ketoacyl-CoA thiolase	100 \pm 10 ^a	184 \pm 14 ^b	278 \pm 16 ^c
Short-chain Δ^3, Δ^2 -enoyl-CoA isomerase	100 \pm 6 ^a	222 \pm 28 ^b	661 \pm 47 ^c
2,4-Dienoyl-CoA reductase	100 \pm 9 ^a	280 \pm 22 ^b	313 \pm 32 ^c
Peroxisomal enzymes			
Carnitine octanoyltransferase	100 \pm 8 ^a	131 \pm 11 ^a	173 \pm 18 ^b
Acyl-CoA oxidase	100 \pm 5 ^a	167 \pm 15 ^a	412 \pm 32 ^c
Peroxisomal bifunctional enzyme	100 \pm 7 ^a	256 \pm 19 ^a	1447 \pm 130 ^b
Peroxisomal 3-ketoacyl-CoA thiolase	100 \pm 7 ^a	217 \pm 23 ^b	491 \pm 50 ^c

Values in a line not sharing a common superscript letter are significantly different at $P < 0.05$.

に大きかった。また、両者とも各種脂肪酸酸化系酵素の活性と mRNA 量を増加させたが、やはり増加割合はエピセサミンで (1.5~14 倍) セサミンより大きかった(1.3~2.8 倍)。セサミンとエピセサミンは脂肪酸合成系酵素の活性と mRNA 量を約半分に低下させたが、その作用には違いは見られなかった。この結果から、セサミンとエピセサミンの 1 : 1 混合物であるセサミン標品の脂肪酸酸化誘導作用は主にエピセサミンに起因することが明らかとなった。

5. セサミンと共役リノール酸の組み合わせが体脂肪量に与える影響

以上の観察から、肝臓脂肪酸代謝変化がセサミンの血清質低下作用に関与することは明らかである。このような代謝変化はまた、体脂肪減少を引き起こすことが期待される。共役リノール酸(CLA)は二重結合が共役したリノール酸の幾何および位置異性体の総称であり、天然には乳製品や牛脂中に含まれる(17)。CLA は種々の生理作用を示すが、体脂肪蓄積予防作用を持つことが動物実験で明らかにされている (18, 19)。われわれはセサミンが CLA の抗肥満作用を増強することを見いだした (20)。ラットにセサミンを無添加あるいは 0.2%を含む 1% CLA と 1%リノール酸(LA) 食を与えた。CLA は LA と比較して、睾丸周辺と腎臓周辺脂肪組織重量を低下させた。特に腎臓周辺脂肪組織重量の低下が大きかった(図 6)。セサミンは CLA と LA 両群で脂肪組織重量を低下させ、腎臓周辺脂肪組織重量はセサミンと CLA を組み合わせた飼料で最も低い値を示した。このことから、セサミンと CLA の組み合わせは脂肪蓄積の防止に有効であると思われた。

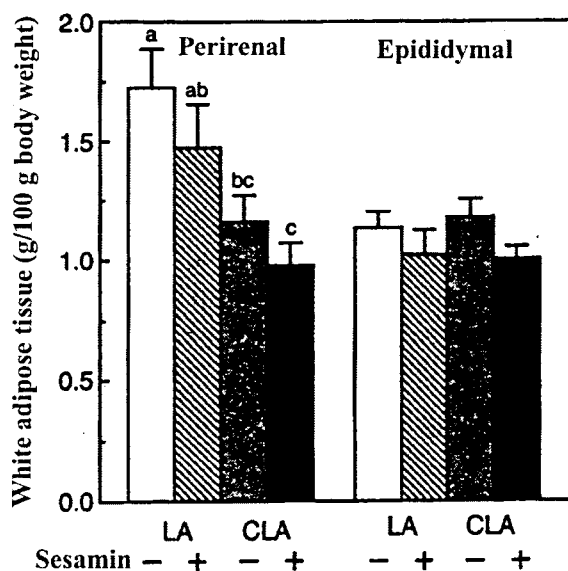


Fig. 6. Effects of dietary CLA and sesamin on relative weight of adipose tissues of rats. In each tissue, values without a common letter are significantly different at $p < 0.05$.

6. まとめ

セサミンはゴマリグナンとしてはもっとも高濃度に含まれているにもかかわらず、これまで研究者の関心を集めなかったのは、それ自体が試験管内で抗酸化作用を発揮しないことに大きな原因があったようである。セサミンは体内においては優れたラジカルスカベンジャーとして作用することが明らかになるとともに(21)、その生理機能について多くの研究成果が報告されるようになってきている。そして、セサミノールなどの他のリグナンの効用も解明されるに至っている。われわれの研究により、セサミンが脂質代謝に大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。ここで観察される脂質代謝の変化は動脈硬化や肥満などの生活習慣病の予防に有効であると考えられる。また、 α -トコフェロール、魚油、CLA のような他の機能性成分がセサミンの脂質代謝改善作用を増強することも示した。血清コレステロール濃度と肝機能に関しては、 α -トコフェロールとの相乗効果が示され、ヒトでも実証されている。市販のセサミン製剤は特定保健食品としては認可を受けていないが、優れた抗酸化機能を有することから、そのものとしてだけでなく、DHA などに添加して市場を広めている。トコトリエノールと組み合わせた製品もある。いずれにしても、その存在量（したがって日常的摂取量での有効性）と生体内抗酸化作用を含むきわめて多様な生理活性の両面から、セサミンは機能性食品成分として代表的なものの一つである。その高い安全性を勘案すれば、今後その活用はさらに拡大するものと考えられる。

文 献

- Shimizu S, Akimoto K, Shinmen Y, Kawashima H, Sugano M, Yamada H. (1991) *Lipids*, 26: 512-6.
- Yamashita K, Nohara Y, Katayama K, Namiki M. (1992) *J. Nutr.*, 122: 2440-6.
- Sontag TJ, Parker RS. (2002) *J. Biol. Chem.*, 277: 25290-6.
- Yamashita K. and Namiki M. (1994) in *The SAM Model of Selescence*.
- Matsumura Y, Kita S, Morimoto S, Akimoto K, Furuya M, Oka N, Tanaka T. (1995) *Biol. Pharm. Bull.* 18: 1016-9.
- Sugano M, Inoue T, Koba K, Yoshida K, Hirose N, Shinmen Y, Akimoto K, Amachi T. (1990) *Agric. Biol. Chem.*, 54: 2669-73.
- Hirose N, Inoue T, Nishihara K, Sugano M, Akimoto K, Shimizu S, Yamada H. (1991) *J. Lipid Res.*, 32: 629-38.
- Brown MS, Goldstein JL. (1997) *Cell*, 89: 331-40.
- Ide T, Ashakumary L, Takahashi Y, Kushiro M, Fukuda N, Sugano M. (2001) *Biochim. Biophys. Acta*, 1534: 1-13.

- Nakabayashi A, Kitagawa Y, Suwa Y, Akimoto K, Asami S, Shimizu S, Hirose N, Sugano M, Yamada H. (1995) *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 65: 162-8.
- Ashakumary L, Rouyer I, Takahashi Y, Ide T, Fukuda N, Aoyama T, Hashimoto T, Mizugaki M, Sugano M. (1999) *Metabolism*, 48: 1303-13.
- Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. (1996) *J. Lipid Res.*, 37: 907-25.
- Ide T, Hong DD, Ranasinghe P, Takahashi Y, Kushiro M, Sugano M. (2004) *Biochim. Biophys. Acta*, 1682: 80-91.
- Fukuda N, Miyagi C, Zhang L, Jayasooriya AP, Sakono M, Yamamoto K, Ide T, Sugano M. (1998) *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 44: 715-22.
- Fukuda N, Zhang L, Kodama M, Sakono M, Ide T, Yamamoto K, Sugano M. (1999) *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 45: 437-48.
- Kushiro M, Masaoka T, Hageshita S, Takahashi Y, Ide T, Sugano M. (2002) *J. Nutr. Biochem.*, 13: 289-295.
- Kelly GS. (2001) *Altern. Med. Rev.*, 6: 367-382.
- Park Y, Albright KJ, Liu W, Storkson JM. (1997) Cook ME, Pariza MW, *Lipids*, 32: 853-8.
- Yamasaki M, Mansho K, Mishima H, Kasai M, Sugano M, Tachibana H, Yamada K. (1999) *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 63: 1104-6.
- Sugano M, Akahoshi A, Koba K, Tanaka K, Okumura T, Matsuyama H, Goto Y, Miyazaki T, Murao K, Yamasaki M, Nonaka M, Yamada K. (2001) *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 65: 2535-41.
- Nakai M, Harada M, Nakahara K, Akimoto K, Shibata H, Miki W, Kiso Y. (2003) *J. Agric. Food Chem.*, 51: 1666-70.

健康効果의 宝库 : 세사민

스가노 미치히로(菅野道廣)⁺· 이데 다카시(井手 隆)

⁺熊本県立大学, 独立行政法人食品総合研究所

요 지

리그난은 식물계에 널리 존재하는 화합물이지만, 그 기원에 따라서 구조와 기능에는 상당한 차이가 있다. 참깨에 특이적으로 함유되는 세사민은 매우 다양한 생리활성을 가지며, 기능성 식품소재로서의 가치는 대단히 높아, 많은 연구자의 관심을 모으고 있다. 그리고 자연계에서는 세사민으로서 존재하지만, 참기름의 정제과정의 부산물인 세사민표본품은 세사민과 이성체인 에피세사민의 등량 혼합물이며, 많은 정보가 이 표본품을 사용해서 얻어지고 있다. 저자들은 랫트를 사용하여 세사민의 여러가지 생리기능을 밝혀 왔다. 세사민의 혈청 콜레스테롤 저하작용에 관해서 세사민이 콜레스테롤의 흡수를 저하시키는 것을 밝혀냈다. 콜레스테롤의 흡수저하는 일반적으로 간장에서의 콜레스테롤 합성을 상승시키지만, 뜻밖에도 세사민은 간장에서의 콜레스테롤 합성도 저해한다는 것을 발견하였다. 즉, 세사민의 콜레스테롤 농도 저하작용은 콜레스테롤의 흡수와 합성의 저해가 원인이다. 한편 세사민은 간장에서의 지방산 β -산화를 강하게 촉진한다. 그 효과는 천연의 기능성 성분 중에서는 가장 강력하다. 세사민은 전사인자 peroxisome 유도제 활성화 수용체 (PPAR)의 ligand 로서 작용하여 간장 β -산화계효소의 유전자 발현을 유도하는 것 같다. 또 세사민과 생선기름이 상승적으로 간장의 β -산화를 촉진한다는 것도 알려졌다. 한편 세사민은 간장의 지방산 합성을 억제한다. 지방산 합성저하는 스테롤 조절 에lement 결합 단백질(SREBP)-1의 유전자 발현 저하와 활성화의 억제에 의한 지방산 합성계효소 유전자의 발현저하에 기인한다. 에피세사민의 β -산화 촉진작용은 세사민보다 훨씬 강하지만 지방산합성 억제작용은 양자가 서로 같다. 이와 같은 지방산 대사에 대한 효과를 활용하여 다른 식품성분(예컨대 conjugate linoleic acid)의 체지방 저감효과를 촉진시키는 일 등도 가능하다.

세사민은 여러가지 참깨 리그난 중에서 양적으로는 가장 많으며, 다채로운 생리기능을 갖고, 수많은 연구자의 주목을 끌어 왔다. 참기름의 정제과정의 부산물인 세사민표본품은 세사민과 그 이성체인 에피세사민의 등량 혼합물이며 많은 정보는 이 표본품을 이용해서 얻어지고 있다(Fig. 1). 세사민의 건강효과에 관한 연구는 교토대학의 시미즈(清水)등(1)에 의한 미생물에 의한 $\Delta 5$ -불포화화효소활성의 저해작용 발견이 시작이다. 저자들은 세사민의 생리기능에 대하여 랫트를 사용한 사육시험에서 아래 효과를 발견하였다. 1. 혈청콜레스테롤 저하작용, 2. 간 기능의 활성화(알코올 해독 촉진), 3. 리놀레산의 아라키돈산에의 대사와 아이코사노이드 산생의 저해, 4.

화학발암제에 의한 유방암 발증 억제, 5. 면역기능 개선, 6. 지방산 β -산화 촉진, 7. 생체내 항산화작용 등 생체내 항산화에 관해서는 다른 연구자에 의해서 토코페롤의 생체유지량(특히 γ -토코페롤)을 증가시키는 일이 알려지고 있다(2). 최근 세사민은 싸이토크롬 p-450 이 관여하는 마이크로솜의 토코페롤 대사계의 저해제라는 것이 알려졌다(3). 노화촉진 흰쥐에 있어서의 노화 예방기능(4), 랫트에 있어서의 혈압 강하작용 등(5), 다양한 기능성도 밝혀지고 있다. 이런 다채로운 생리활성으로부터 기능성 식품소재로서의 세사민의 가치는 매우 높다. 여기서는 세사민이 지질대사에 미치는 영향에 초점을 맞추어 저자들의 연구성과를 개설하고자 한다.

1. 세사민의 콜레스테롤 대사 조절 기능

시미즈(清水) 등(1)의 연구에 의하여 세사민이 미생물의 $\Delta 5$ -불포화화효소의 저해제란 것이 처음으로 발견되었다. 이 사실은 세사민이 사람을 포함한 동물의 지질 대사에도 크게 영향을 미칠 가능성을 시사하였다. 그래서 저자들은 참기름으로부터 리그난이 풍부한 추출물을 조제하여 랫트의 지질 대사에 미치는 영향을 검토하였다(6). 그 결과 참기름 추출물은 고도불포화지방산의 대사뿐만 아니라 콜레스테롤 대사에도 영향을 미치는 것이 시사되었다. 그래서 세사민이 콜레스테롤 대사의 여러가지 parameter 에 미치는 영향을 상세히 조사하였다(7). 콜레스테롤 무첨가식 및 첨가식을 먹인 랫트에서 세사민을 0.5% 첨가한 식이는 혈청과 간장의 콜레스테롤 농도를 저하시켰다(Table 1). 세사민은 콜레스테롤의 림프에의 수송을 저하시키고 (Fig. 2), 또 분 중에 중성스테로이드를 배설하는 것이 증가되므로 콜레스테롤 흡수 저해 활성이 있다는 것이 밝혀졌다. 세사민이 micell 에 콜레스테롤이 용해하는 것을 저하시키는 일이 이 흡수 저해의 원인이라고 생각된다.

콜레스테롤 흡수 저하는 일반적으로 간장에서의 콜레스테롤 합성을 상승시키지만, 뜻밖에도 세사민은 간장 microsome 에 존재하는 콜레스테롤 합성효소 HMG-CoA 환원효소 활성을 저하시킨다(Table 2). 즉, 세사민의 콜레스테롤 농도 저하작용은 콜레스테롤의 흡수와 합성의 저해가 원인이 되고 있다. 간장의 콜레스테롤합성계 효소와 저밀도 리포단백질 수용체의 유전자 발현은 전사인자(轉寫因子) 스테롤 조절 엘레먼트 결합 단백질(sterol regulatory element binding protein, SREBP)-2에 의하여 제어된다(8). 세사민은 HMG-CoA 환원효소와 저밀도 리포단백질 수용체 양자의 mRNA 레벨을 저하시키는 일(9)로부터, SREBP-2 가 세사민의 콜레스테롤 합성 저하작용에 관여하고 있다고 생각된다.

세사민의 콜레스테롤 저하작용과 관련하여 세사민과 α -토코페롤이 상승적으로 혈청 콜레스테롤 농도를 저하시키는 것이 발견되었다(10). 사료에 세사민을 0.05 와 0.2% 첨가한 조건 아래에서 α -토코페롤 1% 첨가는 세사민의 콜레스테롤 저하작용을 증강시켰다. 그러나 α -토코페롤 그 자체에서는 혈청 콜레스테롤 농도 저하작용이 인정되지 않았다. α -토코페롤은 양 의존적으로 세사민의 콜레스테롤 농도 저하작용을 증강시키는 것도 나타났는데(Table 3), 0.2%의 α -토코페롤 첨가로도 그 작용은 분명히 확인되었다. α -토코페롤은 세사민의 생체내

보존량을 증가시켜, 이와 같은 작용을 일으키는 것이라 추측된다.

2. 세사민에 의한 간장 β -산화의 유도

이와 같이 세사민의 콜레스테롤 저하작용이 콜레스테롤의 흡수와 합성의 저해에 의해서 일어남을 알았다. 간장의 지방산 합성과 β -산화 활성의 변화도, 또 혈청지질 농도를 제어하는 커다란 요인이지만, 세사민은 간장의 지방산 대사를 크게 변화시키는 생리작용을 갖는다는 것이 밝혀졌다(9, 11). Fig. 3에 랫트에 0~0.5%의 세사민이 함유된 사료를 주었을 때의 간장 mitochondria 와 peroxisome 지방산 산화활성 변화를 나타냈다. 세사민은 양 의존적으로 지방산 산화활성을 상승시켜, 세사민 0.5% 첨가식에서는 mitochondria 활성을 약 2 배, peroxisome 의 활성은 10 배 이상으로 증가되었다. 세사민은 또 양 의존적으로 여러가지 지방산 산화계 효소의 활성과 mRNA 량을 상승시켰다(Fig. 4). 이와 같이 세사민은 강력한 간장 지방산 산화 유도제라는 것이 발견되었다. 지질 대사 제어에 깊이 관여하는 전사인자로서 peroxisome 유도제 활성화 수용체(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)가 알려져 있다(12). 여러가지 타입의 PPAR(α , $\gamma 1$, $\gamma 2$, 및 δ)가 조직특이적으로 발현하여 그 기능을 다하고 있다. 간장에서 많이 발현하는 것은 PPAR α 이며, 간장의 지질 대사 조절의 중심적 구실을 하고 있다. 지질 저하제인 약물 clofibrate 등 peroxisome 유도제라고 총칭되고 있는 각종 약제는 PPAR α 를 활성화 시킴으로써 간장의 지방산 산화계 효소의 유전자 발현을 증가시켜, 혈청지질 농도 저하작용을 나타낸다. 아마도 세사민은 천연의 PPAR α 활성화제로서 작용하여, 간장의 지방산 산화계 효소 유전자 발현을 유도한다고 생각된다.

어유는 PPAR 을 통하여 지방산 산화 활성을 상승시키는 것이 알려지고 있다. 그래서 어유와 세사민이 간장의 지방산 산화활성에 미치는 상호작용에 대하여 조사하였다(13). 랫트에게 8%의 팜유, 홍화유 또는 어유를 함유하는 세사민 무첨가식 또는 0.2% 첨가식을 먹였다. 이 결과 세사민과 어유가 상승적으로 간장의 β -산화 활성을 상승시키는 것이 발견되었다. 세사민과 어유는 여러가지 peroxisome 효소의 유전자 발현을 상승적으로 증가시키지만, mitochondria 효소나 microsomal cytochrome P-450 IV A1 의 mRNA 량에는 그와 같은 응답이 보이지 않는 일로부터 peroxisome 효소의 유전자 발현의 변화가 이 상승작용에 관여한다고 추측되었다. 어유에 의한 세사민의 β -산화 활성화의 증강작용은, 고도로 정제된 DHA 나 EPA 첨가로서도 재현시킬 수 있다. 어유와 세사민의 조합은 생체의 지질대사 개선에 유효한 수단이라고 생각된다.

3. 세사민의 지방산 합성 억제작용

세사민은 지방산화를 유도하지만 반대로 지방산 합성을 억제하는 활성을 갖는다 (9, 11, 13). 세사민을 0.1% 함유하는 사료는 랫트 간장의 지방산 합성계 효소의 활성과 mRNA 량을 20~ 40% 저하시킨다(Table 4). 세사민 0.2 및 0.4% 첨가식에서는 이들 값은 대조의 약 절반이 된다.

스테롤 조절 엘레먼트 결합 단백질(SREBP)은 생체막 결합형의 전사인자이며, 지방산 합성계

및 콜레스테롤 합성계 효소의 유전자 발현 조절에 중요한 역할을 하고 있다(8). SREBP에는 3 개의 타입(SREBP-1a, -1c 및 -2)이 존재한다. SREBP 는 약 1,150 아미노산으로 이루어진 peptide 로서 합성되어, 소포체 막이나 핵 막에 결합하여 존재한다 (전구체 SREBP). DNA 결합 배열이 존재하는, N 말단부분(약 500 아미노산)이 특이적 protease 에 의하여 2 단계의 반응으로서 절단된다. 유리된 N 말단부분 (활성형 SREBP)은 핵 내로 이행하여, 유전자 promotor 에 존재하는 스테롤 조절 엔레먼트(SRE)와 결합하여 그 활성화를 일으킨다. SREBP-1 은 주로 지방산 합성계 효소 유전자 발현 조절에 관여하고 있다. SREBP-2는 콜레스테롤 합성계 효소와 저밀도 리포단백질 수용체의 유전자 발현 조절에 관여하고 있다. 세사민을 0.1 또는 0.2% 함유하는 사료의 투여는 SREBP-1 mRNA 레벨을 25~30% 저하시켰다. 세사민 0.4% 첨가 사료에서는 그 값이 대조군의 약 절반으로 되었다. 또 Western blot 에 의하여 막 결합형 전구체 SREBP-1 및 핵 내의 활성형 SREBP-1 량을 조사하였다(Fig. 5). 세사민은 양 의존적으로 전구체 SREBP-1 단백질량을 저하시켰으나, 0.4% 세사민식으로 관찰되는 저하는 37% 정도이고, mRNA 레벨의 변화에서 예상되는 것보다 작았다. 여기에 대하여 0.2% 및 0.4% 세사민식은 핵 내에 존재하는 활성형 SREBP-1 량을 대조군의 약 1/5 까지 크게 저하시켰다. 이러한 관찰은 SREBP-1이 세사민의 지방산 합성 억제작용에 관여함을 나타내고 있다. 활성형 SREBP-1 단백질량의 세사민에 의한 저하는 SREBP-1 mRNA 량과 전구체 SREBP-1 단백질량의 변화로부터 예상되는 것보다 훨씬 크다. 이 일은 세사민이 SREBP-1 의 유전자 발현을 저하시킴과 동시에, SREBP-1 의 전구체로부터 활 성형에의 전환에 관여하는 단백질 분해과정에도 영향을 미쳐 지방산 합성계 효소 유전자 발현 저하를 야기하는 것을 시사하고 있다.

이상과 같이 세사민은 지방산 산화를 증가시키고, 반대로 지방산 합성을 억제하는 일이 명확해졌다. 이와 같은 간장 지방산 대사 변화는 triglyceride 합성과 triglyceride 가 많은 극저밀도 리포단백질의 생성과 분비를 억제한다고 생각된다. 사실 랫트 관류 간장을 사용한 실험에서 세사민이 triglyceride 분비를 증가시키고, 반대로 케톤체 산생을 증가시키는 것이 나타났다(14,15).

4. 세사민과 에피세사민이 간장 지방 대사에 미치는 영향의 비교

이상과 같이 세사민이 랫트의 지질 대사에 큰 영향을 미치는 것이 밝혀졌다. 그러나 여기서 사용한 세사민 표본품은 세사민과 에피세사민의 1:1 혼합물이며, 이와 같은 작용이 어느쪽 화합물에 기인하는지는 분명하지 않았다. 그래서 양자가 간장의 지방산 대사에 미치는 영향을 비교하였다(16). 랫트에 리그난 무첨가식과 0.2%의 세사민 또는 에피세사민의 첨가식을 주었다. 양자 모두 mitochondria 와 peroxisome 의 β -산화 활성을 증가시켰다(Table 5). 그러나 증가의 정도는 에피세사민이 세사민보다 훨씬 컸다. 세사민은 mitochondria 활성을 1.7 배, peroxisome 활성을 1.6 배로 증가시켰다. 그러나 에피세사민에서의 증가는 각각 1.7 배 및 5.1 배로 훨씬 컸다. 또 양자 모두 각 지방산 산화계 효소의 활성과 mRNA량을 증가시켰는데, 그 증가비율은 에피세사민 (1.5~14 배)이 세사민(1.3~2.8 배)보다 컸다. 세사민과 에피세사민은 지방산 합성계 효소 활성과

mRNA 양을 약 절반으로 떨어트렸으나 그 작용에 차이점은 볼 수 없었다. 이 결과 에서 세사민과 에피세사민의 1:1 혼합물인 세사민표본품의 지방산 산화 유도작용은 주로 에피세사민에 기인함이 명백해졌다.

5. 세사민과 공액리놀레산(CLA)의 조합이 체지방량에 미치는 영향

이상의 관찰에서 간장 지방산 대사 변화가 세사민의 혈청 지질 저하작용에 관여함은 명백하다. 이와 같은 대사 변화는 또 체지방 감소를 일으킬 것이 기대된다. CLA(conjugated linoleic acid)는 이중결합이 접합된 리놀레산의 기하 및 위치이성체의 총칭이며, 천연으로는 유(乳)제품이나 우지 중에 함유된다(17). CLA는 여러가지 생리 작용을 나타내는데 체지방 축적 예방작용을 갖는 것이 동물실험으로 밝혀지고 있다(18, 19). 저자들은 세사민이 CLA의 항비만작용을 증강시키는 것을 발견하였다(20). 랫트에 세사민을 무첨가 또는 0.2% 함유시킨 1% CLA와 1% 리놀레산(LA)식을 먹였다. CLA는 LA와 비교하여 고환 주변과 신장 주변 지방조직 중량을 저하시켰다. 특히 신장 주변 지방조직 중량의 저하가 컸다(Fig. 6). 세사민은 CLA와 LA의 양군에서 지방조직 중량을 저하시키고, 신장 주변 지방조직 중량은 세사민과 CLA를 조합한 사료에서 가장 낮은 값을 나타냈다. 이것으로부터 세사민과 CLA의 조합은 지방 축적 방지에 유효하다고 생각되었다.

6. 총 합

세사민은 참깨 리그난으로서는 가장 고농도로 함유되고 있음에도 불구하고, 지금까지 연구자의 관심을 집중시키지 못한 것은, 그 자체가 시험관 내에서 항산화작용을 발휘하지 않는 데에 가장 큰 원인이 있었던 것 같다. 세사민이 체 내에서는 뛰어난 래디칼소거제(radical scavenger)로서 작용한다는 것이 밝혀지게 되자(21), 그 생리기능에 대한 많은 연구성과가 보고되게 되었다. 그리고 세사미놀 등의 다른 리그난의 효용도 해명되기에 이르렀다. 저자들의 연구에 의하여 세사민이 지질 대사에 커다란 영향을 미치는 것이 명백해졌다. 여기서 관찰되는 지질 대사의 변화는 동맥경화나 비만 등 생활습관병의 예방에 유효하다고 생각된다. 또 α -토코페롤, 어유, CLA와 같은 다른 기능성 성분이 세사민의 지질 대사 개선작용을 증강시키는 것도 나타났다. 혈청 콜레스테롤 농도와 간 기능에 관해서는 α -토코페롤과의 상승효과가 있었으며 사람에게 대해서도 실증되고 있다. 시판되고 있는 세사민제제는 특정보건식품으로 인가를 받지 않았으나 뛰어난 항산화기능을 갖고 있기 때문에 그 자체로 뿐만 아니라, DHA 등에 첨가하여 시장을 넓히고 있다. 토코페롤과 조합한 제품도 있다. 좌우간 그 존재량(따라서 일상적 섭취량의 유효성)과 생체 내 항산화작용을 포함하는 매우 다양한 생리활성의 양면에서 볼 때, 세사민은 기능성 식품성분으로서 대표적인 것의 하나다. 그 높은 안전성을 감안한다면 금후 세사민의 활용은 더욱 확대될 것으로 생각된다.

♣ **경력 요약** ♣

1962 : 九州大學大學院 農學研究科 博士課程修了(農學博士)

1962 이후 : 하바드大學博士研究員을 거쳐 九州大學 農學部 助手, 助教授, 教授,

1997 이후 : 熊本縣立大學 生活科學部 教授, 學部長, 學長(2004. 8 退職), 九州大學 名譽教授

研究分野 : 食餌에 의한 脂質代謝의 調節, 機能性食品의 開發, 食物알러지의 改善, 食品加工의 營養學,
食品中 機能性成分에 의한 建康維持, 疾病豫防 및 改善研究

論 文 : 438 편, 總說 : 126 편, 著書(共著, 分擔執筆) : 機能性食品, 脂肪酸營養의 現代的視点 등 80 冊

日本營養·食糧學會副會長, 日本農藝化學會 理事 등 各種 學會의 理事, 評議委員 歷任