

*Review article***Brown rice-specific  $\gamma$ -oryzanol-based novel approach toward lifestyle-related dysfunction of brain and impaired glucose metabolism**Hiroaki Masuzaki <sup>1)</sup>, Chisayo Kozuka <sup>1)</sup>, Masato Yonamine <sup>1)</sup>, Michio Shimabukuro <sup>2)</sup>

1) Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology, Rheumatology, Department of Medicine, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

2) Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, School of Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

Glycative Stress Research 2017; 4 (1): 058-066

(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文)

**米糠由来機能成分、 $\gamma$ オリザノールを活用する  
脳機能改善・糖尿病予防のアプローチ**益崎 裕章 <sup>1)</sup>、小塚 智沙代 <sup>1)</sup>、與那嶺 正人 <sup>1)</sup>、島袋 充生 <sup>2)</sup>

1) 琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病 内科学講座 (第二内科)

2) 福島県立医科大学 糖尿病 内分泌代謝内科学講座

**抄録**

糖尿病やメタボリックシンドロームの管理には食育・体育・知育といった生活習慣の改善が重要である。食事の過剰摂取や運動不足の関与に加え、動物性脂肪依存を含めた複合要因について総合的に考慮すべきである。我々の研究室では玄米(米糠)由来機能成分である $\gamma$ -オリザノールについて実験動物、培養細胞、さらにはヒト臨床試験による研究を行ってきた。マウスに動物性脂肪を摂取させると、視床下部の小胞体(ER)ストレスが惹起され、動物性脂肪に対する嗜好性が高まる。これに対し $\gamma$ -オリザノールは視床下部ERストレスを軽減して、動物性脂肪依存を緩和する。細胞生物学的実験では、 $\gamma$ -オリザノールが脂肪毒性に伴う膵島機能不全を改善し、膵 $\beta$ 細胞のグルコース応答性インスリン分泌を増強し、膵 $\alpha$ 細胞のグルカゴン過剰分泌を軽減する。メタボリックシンドローム男性を対象に行ったクロスオーバー試験では、玄米摂取による体重減少、脂肪肝の改善に加え、高動物脂肪食に対する嗜好性が低減することを臨床的にも明らかにした。腸フローラのバランス改善、慢性便秘症や肌荒れの改善も期待される。 $\gamma$ -オリザノールによる膵島機能不全改善の分子メカニズムとして、糖尿病時に膵島 $\beta$ 細胞で亢進しているERストレスを $\gamma$ -オリザノールが分子シャペロンとして機能して緩和する機序、および、高動物脂肪食摂取によって亢進する膵島局所のドパミン2型受容体(D2R)シグナルを $\gamma$ -オリザノールが転写・翻訳レベルで抑制する機序の2経路が関与する。動物脂肪の過剰摂取が膵島D2Rシグナルを亢進させるという新知見は、食生活の乱れが糖尿病を誘発するメカニズムの一つとして極めて重要である。糖尿病や肥満症を予防・改善のために、玄米(米糠)に含まれる優れた機能成分を活かした新しい医療の展開を期待したい。

**KEY WORDS:**  $\gamma$ -オリザノール、米糠、ERストレス、動物性脂肪嗜好性、ドパミン2型受容体

## 1. 米糠由来機能成分をめぐる分子栄養学

「天然の完全食」と呼ばれる玄米（米糠）にはビタミンやミネラル、種々の抗酸化性物質、微量元素、食物繊維をはじめ、実に多彩な機能成分が含まれている。糠という漢字には健康の“康”の文字があてられているが、白米を表す“粕”はかす、何も残っていない、という意味が込められているほどである（Fig. 1）。

筆者らの研究チームが沖縄県在住のメタボリックシンドローム男性を対象に実施したクロスオーバー介入臨床試験の結果から、玄米食による血管内皮機能改善効果や脂肪肝改善効果、体重減少効果、さらにはジャンクフード、ファストフードなどの高動物脂肪食を敬遠する効果が臨床的に実証された<sup>1)</sup>。

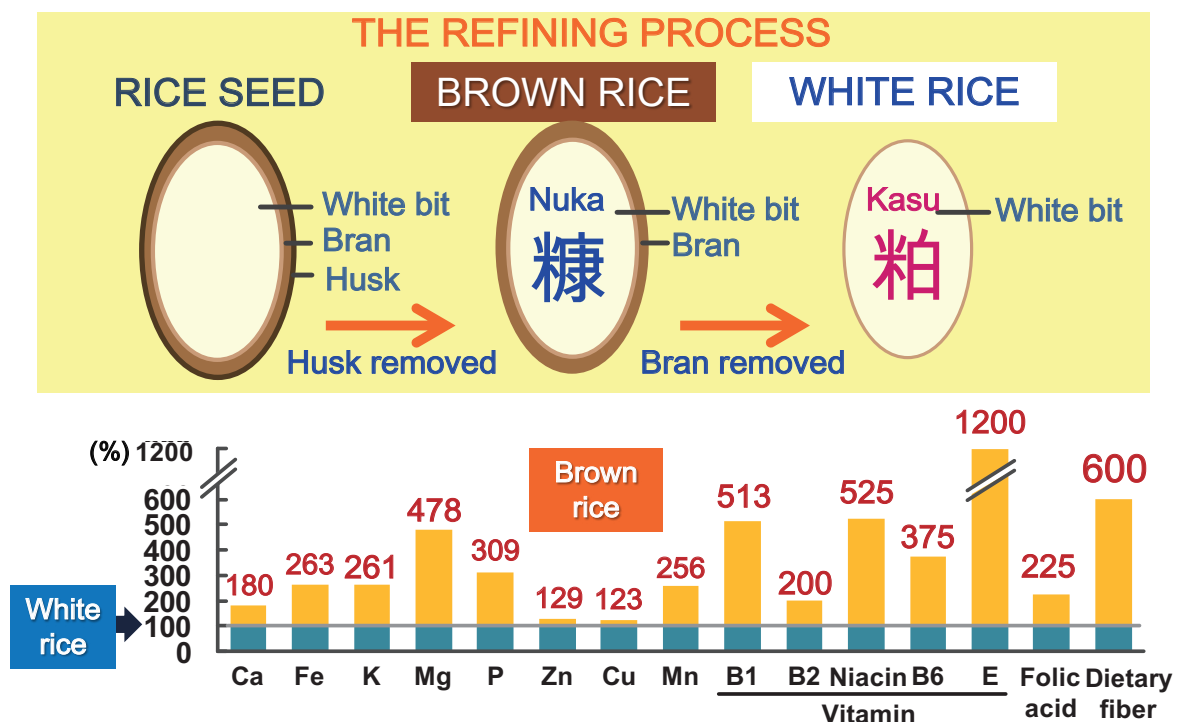
また、マウスを用いた私達の一連の研究から、慢性的な動物性脂肪の過剰摂取によって亢進する食欲中枢視床下部の小胞体ストレス（ERストレス）が動物性脂肪に対する嗜好性をさらに高め、動物脂肪食依存に陥る悪循環のメカニズムが明らかになった<sup>2)</sup>。とりわけ、様々な天然食品の中で、米糠（玄米）のみに特異的かつ高濃度に含有される機能成分、 $\gamma$ -オリザノールは生体内で分子シャペロンとして機能し、視床下部のERストレスを軽減して動物性脂肪依存を緩和することがマウス実験から証明された（Fig. 2）<sup>2)</sup>。

さらに、 $\gamma$ -オリザノールは脂肪毒性に伴う膵島機能不全を改善し、グルコース応答性インスリン分泌（glucose-stimulated insulin secretion: GSIS）の増強やグルカゴン過剰分泌の抑制に貢献することが明らかになった<sup>3,4)</sup>。私達の研究結果から、このメカニズムには糖尿病の膵島で亢進している $\beta$ 細胞のERストレスを $\gamma$ -オリザノールがシャペロンとして機能して緩和すること（Fig. 3）<sup>3)</sup>に加え、高動物脂肪食の摂取によって亢進する膵島局所のドパミン2型受容体（D2R）シグナルを $\gamma$ -オリザノールが転写・翻訳のレベルで抑制することの2つのメカニズムが関与していること（Fig. 4）が判明した。

従来、膵島局所におけるD2Rシグナルの亢進はGSISを抑制し、血糖値の上昇を招くことが知られていたが、詳細な分子メカニズムは不明であった。動物脂肪の過剰摂取が膵島局所におけるD2Rシグナルを亢進させるという私達の発見は画期的であり<sup>4)</sup>、食生活の乱れが糖尿病を誘発する新しいメカニズムのひとつを実験的に検証出来たという点で意義深い。

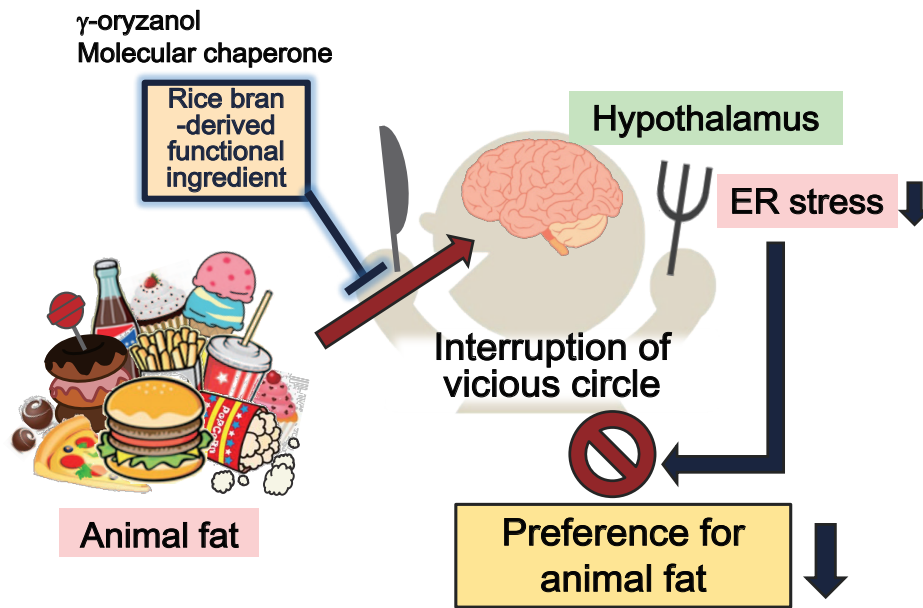
生体機能調節においてドパミン受容体シグナルは実に多彩な役割を演じている。多数の臓器を作用の標的とし、受容体シグナル強度の微妙なバランスによって生体機能を制御するドパミンは、まさに、ホルモンの中のホルモンと言える（Fig. 5）。

最近の私達の研究結果からは、 $\gamma$ -オリザノールがゲノム



**Fig. 1.** Nutritional comparison between brown rice and white rice.

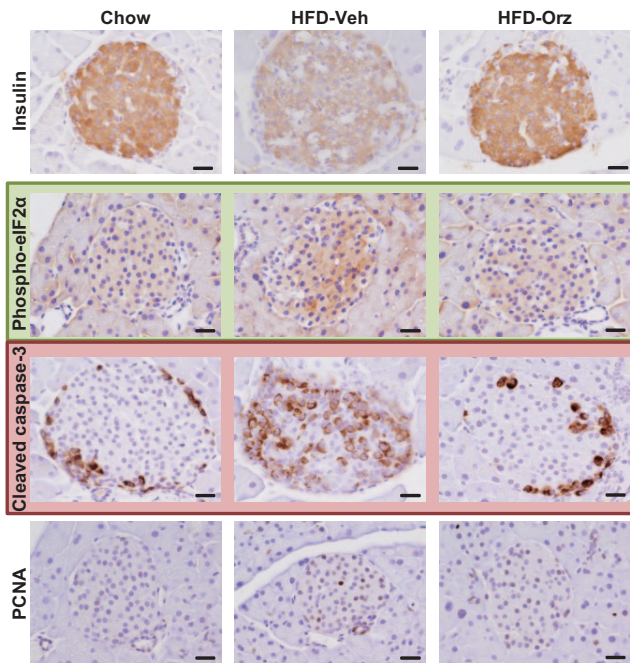
Brown rice has bran, the nutrient-rich outer layer.



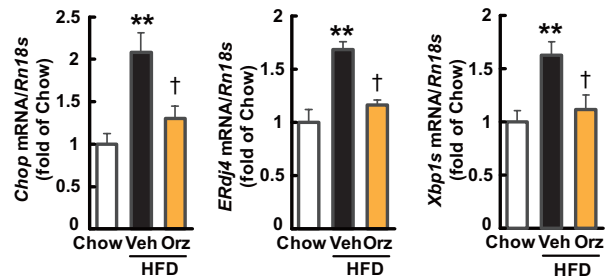
**Fig. 2.** Action of  $\gamma$ -oryzanol on the central nervous system.

$\gamma$ -Oryzanol attenuates the preference for animal fat-rich diet by decreasing the elevated ER stress in hypothalamus. ER, endoplasmic reticulum.

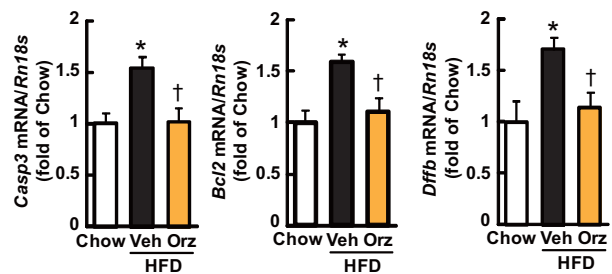
**a) Immunostaining images**



**b) ER stress related gene**

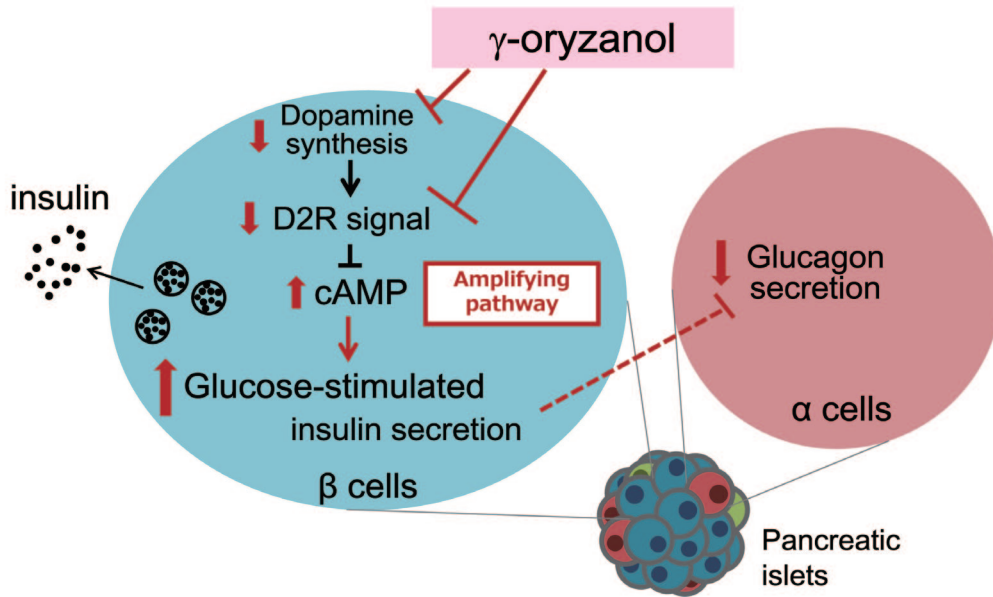


**c) Apoptosis related gene**



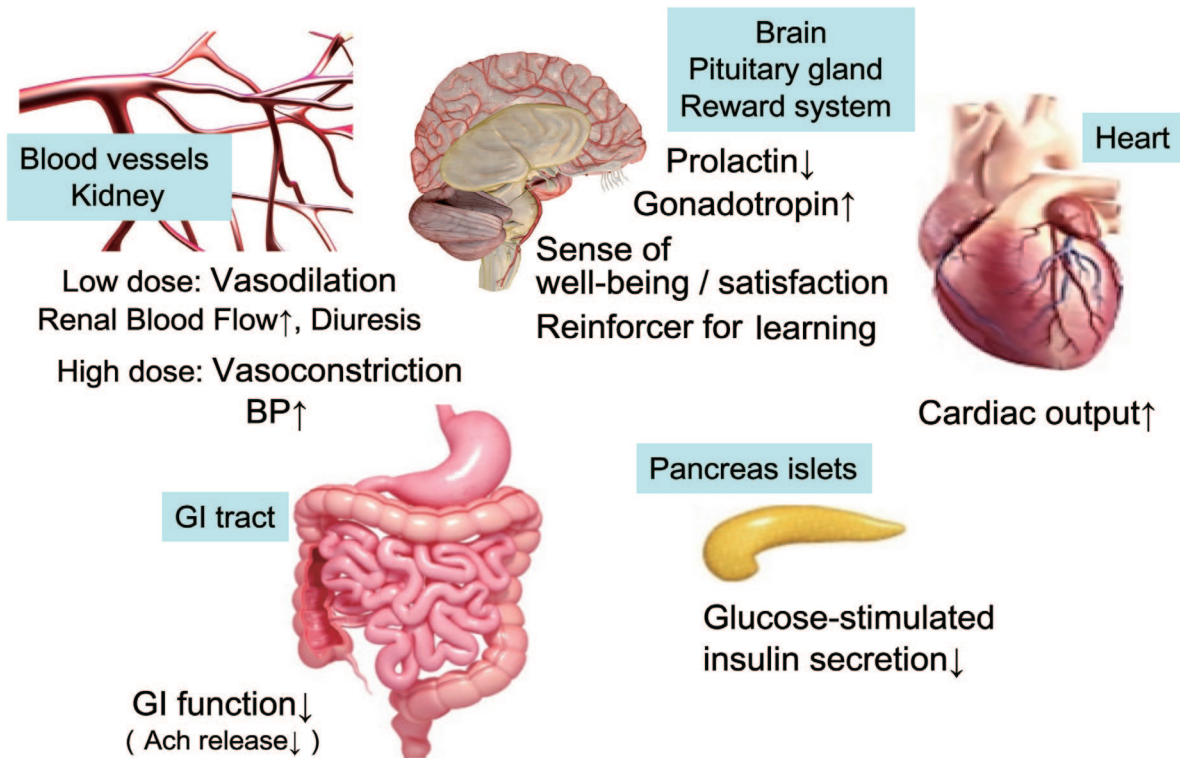
**Fig. 3.** Animal fat-rich diet-induced ER stress and apoptosis in pancreatic  $\beta$  cells in mice. Impact of  $\gamma$ -oryzanol on dysfunction of  $\beta$  cells.

a) Immunostaining images. b) mRNA expression for ER stress-related genes. c) mRNA expression for apoptosis-related genes. Chow, normal diet group; HFD-Veh, high fat diet- and vehicle-treated group; HFD-Orz, high fat diet- and  $\gamma$ -oryzanol-treated group. Levels for mRNA are shown for *Chop*, *ERdj4*, *Xbp1s*, *Casp3*, *Bcl2* and *Dffb* in the hypothalamus, detected by quantitative real-time PCR and normalized with RN18S. High-fat diet induces ER stress, while  $\gamma$ -oryzanol ameliorates ER stress-induced  $\beta$ -cell dysfunction and subsequent apoptosis. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM (n = 6 in each group), \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  vs. Chow, †  $p < 0.05$  vs. HFD-Veh. Phospho-eIF2 $\alpha$ , phosphorylation of the eukaryotic initiation factor 2 (eIF2)  $\alpha$  subunit; PCNA, proliferating cell nuclear antigen; *Chop*, Chop is a C/EBP homologous protein, also known as growth arrest- and DNA damage-inducible gene 153 (GADD153); *ERdj4*, ERdj4 is a soluble ER DnaJ family protein that interacts with ER-associated degradation machinery; *Xbp1s*, Xbp1 is a transcription factor that regulates the expression of genes in the cellular stress response; *Casp-3*, caspase-3, sequential activation of caspases plays a central role in apoptosis; *Bcl2*, the BCL-2 families determine the commitment of cells to apoptosis; *Dffb*, *Dffb* triggers both DNA fragmentation and chromatin condensation during apoptosis. Data are quoted from References 2, 3.



**Fig. 4. Schematic representation of  $\gamma$ -oryzanol action in pancreatic islets.**

Besides decreasing ER stress as a molecular chaperone,  $\gamma$ -oryzanol also improves animal fat-rich diet-induced dysfunction of pancreatic islet by suppressing dopamine D2 receptor (D2R) signalling. GSIS is augmented via the cAMP/PKA pathway (amplifying pathway) in pancreatic  $\beta$  cells, while D2R signaling is known to inhibit cAMP/PKA pathway. Furthermore,  $\gamma$ -oryzanol ameliorates exaggerated secretion of glucagon from pancreatic  $\alpha$ -cells under animal fat-rich diet. D2R, dopamine D2 receptor; GSIS, glucose-stimulated insulin secretion; PKA, protein kinase A. The scheme is quoted from Reference 4.



**Fig. 5 Schematic Illustration of a wide variety of actions of dopamine throughout the body.**

修飾（エピゲノム）機序を介して脳内報酬系の機能を改善する効果、腸内フローラのバランス異常の改善する作用も新たに明らかになってきた。日本人が古来、慣れ親しんできた玄米（米糠）の中に優れた抗メタボ物質が豊富に含まれていることは極めて重要な知見であり、和食の知恵を活かし、実効性に乏しい無理なダイエット依存から脱却して糖尿病や肥満症を予防・改善する新しい医療の展開が期待される。

## 2. 肥満者の脳に生じている慢性炎症と脳機能の異常

動物性脂肪の過剰摂取は脂肪細胞由来ホルモン レプチンの作用を減弱させ（レプチン抵抗性）、減量困難性を来すことが知られている。食欲中枢 視床下部においては弓状核が主たる管制塔となってホルモン・自律神経系が担う食欲の恒常性維持を統御している（メタボリック・ハンガー調節系）。一方、動物性脂肪の過剰摂取は視床下部の炎症や細胞ストレス（ER ストレスや酸化ストレス）を惹起し、メタボリック・ハンガー調節系の機能を麻痺させ、個体にとって必要な摂取カロリーを脳が正しく判断出来ない状態に陥る。例えてみると、脳があたかもハッキングを受けたような状態である。

実際、マウスに動物性脂肪餌を与えると短期間に視床下部に炎症惹起性の活性化マイクログリアが浸潤し、脳のダメージと白血球遊走が進行して、脳が慢性炎症の状態に陥る<sup>5)</sup>。一方、動物性脂肪の過剰摂取に伴う脳の炎症は肥満マウスを定期的に運動させることによって劇的に改善することも興味深い<sup>6)</sup>。

動物性脂肪に対する依存と麻薬・ニコチン・アルコールなどの依存症との類似性も注目されている。種々の依存症において刺激物質の摂取量が増加していく仕組みは脳内快楽報酬系の刺激認識閾値が次第に上昇していき、それまでの摂取量では脳が満足や喜び（報酬）を得られなくなる点で共通している。

動物性脂肪とショ糖を混ぜた高カロリー餌を与えて肥満させたラットではコカインやヘロインなどの麻薬依存ラットと同様、動物性脂肪に対して脳内快楽報酬系が反応できるレベルが上昇していき、餌の摂取による脳内報酬が得られにくくなる。食べても 食べても脳が満足出来ないという悪循環に陥っていることが示唆される。興味深いことに、麻薬・ニコチン・アルコール依存モデルラットの実験においては依存性物質の強制的遮断を行うと脳における依存性は3日以内に急速に消滅していくが、動物性脂肪に対する依存性に関しては動物性脂肪餌を止めてから2週間経過しても一向に改善しない。動物性脂肪は麻薬以上に麻薬的という衝撃的結果が示されている<sup>7)</sup>。

## 3. 動物性脂肪依存の脳内分子機構

野生型 C57B6 マウスを48時間、絶食させた後、高炭水化物餌と高動物脂肪餌を並べて給餌するとマウスは低血糖の遷延を回避すべく、ほぼ100%、高炭水化物餌のほうを選択する。一方、高動物脂肪餌を与えて肥満させたマウスに対して同様の実験をすると、低血糖にもかかわらず、マウスは高炭水化物餌ではなく再び、高動物脂肪餌を選択する。慢性的な動物性脂肪の過剰摂取により、身体が今、どれくらいのカロリーを必要としているのか、どの餌を選ぶべきか、脳による正しい判断が出来なくなってしまう現象が再現できる。

筆者らの研究グループによる一連のマウス実験から、動物脂肪餌に対する嗜好性には視床下部のER ストレスが大きな影響を与えていることが明らかとなっている。マウスに通常餌と高脂肪餌を同時に与え、自由に選択させる実験において、分子シャペロンとして機能する4フェニル酪酸（4-phenyl butyric acid : 4-PBA）を同時に投与しておくと同脂肪餌を選択する割合が有意に減少し、肥満や高血糖が緩和される。動物脂肪の過剰摂取は視床下部におけるER ストレスを上昇させ、上昇したER ストレスが動物脂肪に対する嗜好性をさらに強化するという悪循環が形成される<sup>2)</sup>。

## 4. ER ストレス緩和剤として機能する $\gamma$ -オリザノール

筆者らの研究グループでは食品が食行動に及ぼす影響を探索する過程で、かつての健康長寿を支えてきた沖縄シニア世代が好んで食べていた玄米（米糠）の中に特異的かつ高濃度に含まれる機能成分、 $\gamma$ -オリザノールに注目した。 $\gamma$ -オリザノールは分泌タンパクの折り畳みを促進する分子シャペロンとして機能し、慢性的な動物脂肪の過剰摂取によって視床下部で亢進するER ストレスを低下させ、動物脂肪に対する依存性を軽減し、糖脂質代謝異常やインスリン抵抗性を改善することをマウス実験で明らかにした<sup>2)</sup>。

稲の果実、籾から籾殻を取り除いたものが玄米であり、玄米から糠（ぬか）と胚芽を取り除いて胚乳だけにしたものが精白米である。玄米は抗酸化物質、食物繊維、ビタミン、ミネラル、脂質など多彩な栄養機能成分をバランス良く豊富に含んでおり、食後高血糖を抑制する低GI（glycemic index）食品としても注目されている。

沖縄県在住の壮年期男性メタボリックシンドローム患者を対象に実施したパイロット臨床研究（玄米食の内臓肥満および糖脂質代謝に及ぼす影響：BRAVO 研究）（琉球大学医学部第二内科・豊見城中央病院）によって、主食の白米だけを等カロリーの玄米に8週間置換するだけで明らかな体重減少効果、食後の高血糖・高インスリン血症の改善効果、脂肪肝改善効果、内皮依存性血管拡張反応の改善効

果、ジャンクフード・ファストフードに対する嗜好性の緩和効果が確認された<sup>1)</sup>。

コメの学名は *Oryza Sativa* であり、“コメの油” という名称を冠する  $\gamma$ -オリザノールは 1953 年に我が国の研究者、土屋、金子らにより玄米中から世界で初めて分離抽出された。数種のトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステル化合物であり、天然食品の中では米糠中にほぼ特異的かつ圧倒的な高濃度で含まれている<sup>8)</sup>。私達のマウス実験から、経口投与された  $\gamma$ -オリザノールの一部はエステル結合を保持した完全体のままで血液脳関門を通過して高濃度で脳に分布することが判明しており<sup>3)</sup>、視床下部における ER ストレスの軽減や報酬系におけるゲノム修飾効果など実に多彩な作用を発揮する。

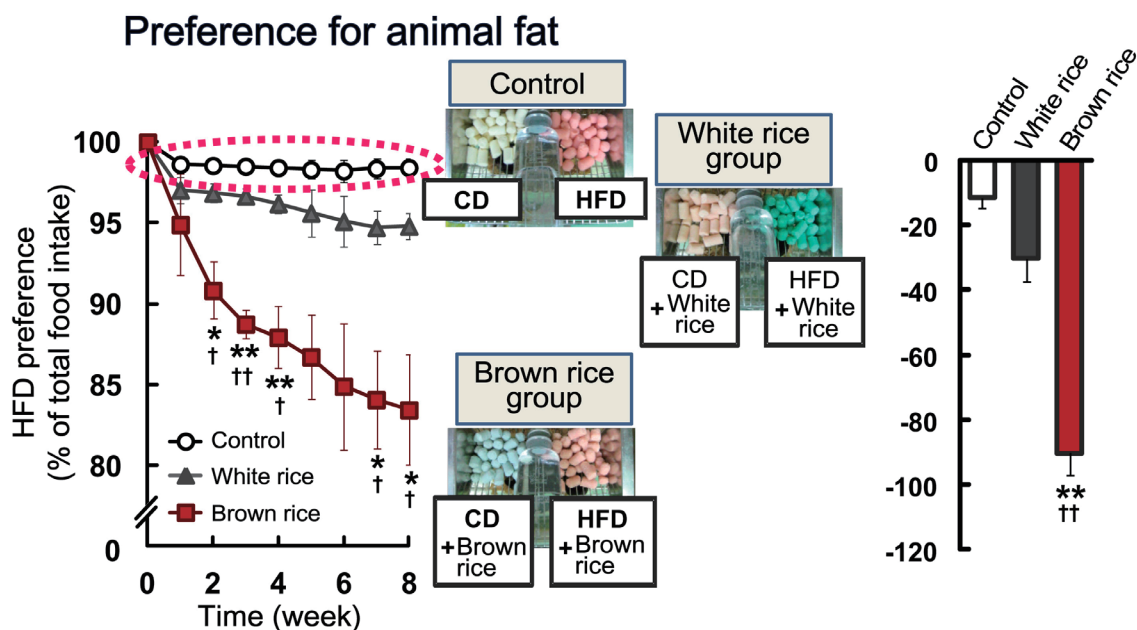
私達は動物性脂肪に対する嗜好性をマウスで評価する方法としてマウスに通常餌と高動物脂肪餌を同時に与え、自由に選択させる実験を行った。C57/B6 マウスはヒトと同様、動物性脂肪に対する嗜好性が極めて強く、通常餌と動物脂肪餌を同時に給餌して選択させると、ほぼ 100% 動物脂肪食を嗜好し、肥満を来す。一方、マウスに与える通常餌、動物脂肪餌の炭水化物の一部を等カロリーの玄米粉末あるいは白米粉末で置換した餌を作成してマウスに与えたところ、炭水化物の一部を玄米粉末で置換した餌を同時に給餌されたマウスのグループにおいてのみ、動物脂肪餌に対する嗜好性が有意に軽減され(約 20%)、結果的に、マウスの肥満や糖・脂質代謝異常が顕著に改善した (Fig. 6)。私達は HEK293 細胞を用いて、ツニカマイシン (tunicamycin) によって誘導される ER ストレス応答性領

域の転写活性を  $\gamma$ -オリザノールが有意に抑制することも確認しており、 $\gamma$ -オリザノールが細胞レベルでも確かにシャペロンとして機能することを明らかにしている。重要な点として、このような効果はエステル結合が切れて生成されるフェルラ酸単体ではまったく確認されなかった。さらに、胎児マウス大脳皮質由来神経細胞初代培養系を用いた実験により、 $\gamma$ -オリザノールがツニカマイシンによって誘導される ER ストレス関連分子の遺伝子発現を顕著に抑制することを実証した<sup>2)</sup>。

## 5. 動物脂肪に対する依存と脳内報酬系の関わり

脳内報酬系シグナルはドパミンニューロンによって伝えられるが、肥満者ではコカイン中毒者と同様に線条体における D2R 活動低下が認められる。機能的 MRI を用いた臨床研究においても、高動物脂肪食肥満者では食事後の線条体の活性化(血流増加)が消失しており、D2R シグナルの低下が示唆されている。食事による脳内報酬を適切に受容できないため、“過食の連鎖”が断ち切れなくなった結果と解釈される<sup>9)</sup>。

高動物脂肪食習慣に伴う脳内報酬系の D2R シグナル低下の分子メカニズムとして、高動物脂肪食摂取に伴う D2R 遺伝子プロモーター領域 (CpG アイランド) の DNA メチル化亢進 (hyper-methylation) に伴うゲノム修飾 (エ



**Fig. 6. Impact of brown rice on preference for animal fat in mice.**

Preference for animal fat was evaluated in the two-food choice test in male C57BL/6J mice with ages of 8 ~ 16 weeks. Mice were allowed free access to CD and HFD in Control group; free access to CD + white rice and HFD + white rice in White rice group; free access to CD + brown rice and HFD + brown rice in Brown rice group. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM (n = 8 in each group). \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  vs. Control, †  $p < 0.05$ , ††  $p < 0.01$  vs. White rice group. CD, control diet; HFD, high fat diet. Data are quoted from Reference 2.

ピゲノム)の関与が示唆されている。一例として、高動物脂肪食環境下で内臓脂肪蓄積が起りやすい理由のひとつとして、皮下脂肪の蓄積を制御するマスター転写因子、PPAR $\gamma$ の発現レベルが低下していることがマウス実験で報告されている。この要因にも PPAR $\gamma$  遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化亢進が関与していることが示されている<sup>10)</sup>。慢性的な動物脂肪の過剰摂取が代謝・内分泌の恒常性維持に関わる様々な遺伝子を不活性化する機構が存在し、食習慣の偏りや乱れが太りやすい体質を形成する可能性が注目される。

最近、私達はγ-オリザノールが高動物脂肪肥満マウスの脳内報酬系に働きかけてエピゲノム・コントローラーとして機能し、“満足できない脳”を“足るを知る脳”に変える機能を持つことを分子レベルで明らかにしている(論文投稿中)。ヒトゲノム解読が完了し、人類が持つすべての遺伝子が明らかになったにもかかわらず、肥満症の発症・進展メカニズムは遺伝子変異(ゲノム変異)ではほとんど説明出来なかった。一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)を含む遺伝子自体の構造異常ではなく、不健康な生活習慣の積み重ねが遺伝子の読み取りパターンを変えてしまうエピゲノム機序の解明が生活習慣病予防・改善に向けた新たなブレークスルーの鍵を握っており、2011年からは、ヒトの全“エピゲノム”解読計画が国際的規模で進められている。

## 6. 実用化・社会実装を目指したアプローチ

御紹介した私達の基礎的研究成果を実用化し、社会実装を目指す試みが進展している。まず、会津天宝醸造株式会社、福島県庁ハイテクプラザとの産官学共同研究ならびに農林水産省・内閣府による国家戦略プロジェクト：戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)の研究によってγ-オリザノールを高含有する玄米発酵飲料の開発に成功し、実用化(製品販売)が始まっている。2015年には本開発に対して農林水産省フードアクション ニッポンアワード(Food Action Nippon Award: FAN) 研究開発・新技術部門優秀賞を受賞した。沖縄県在住のメタボ成人40例に対するクロスオーバー臨床介入試験を実施した結果、被験者において、肥満症・メタボの改善、動物性脂肪に対する嗜好性の軽減、腸内フローラのバランス改善、便秘・肌荒れの改善が認められた。特に、試験前に和食習慣がなかったケースや腸内フローラのバランスが崩れているケースにおいて効果が有意に大きかったことを見出し(Fig. 7)、本飲料に対するレスポンスの割出しに成功した(論文投稿中)。

さらに最近、私達はγ-オリザノールをナノ粒子カプセルに封入することにより、糖・脂質代謝の改善効果を著明に増強させる新たなデリバリー・システムの開発に成功している<sup>11)</sup>。高動物脂肪餌により、マウスは顕著な高血糖を

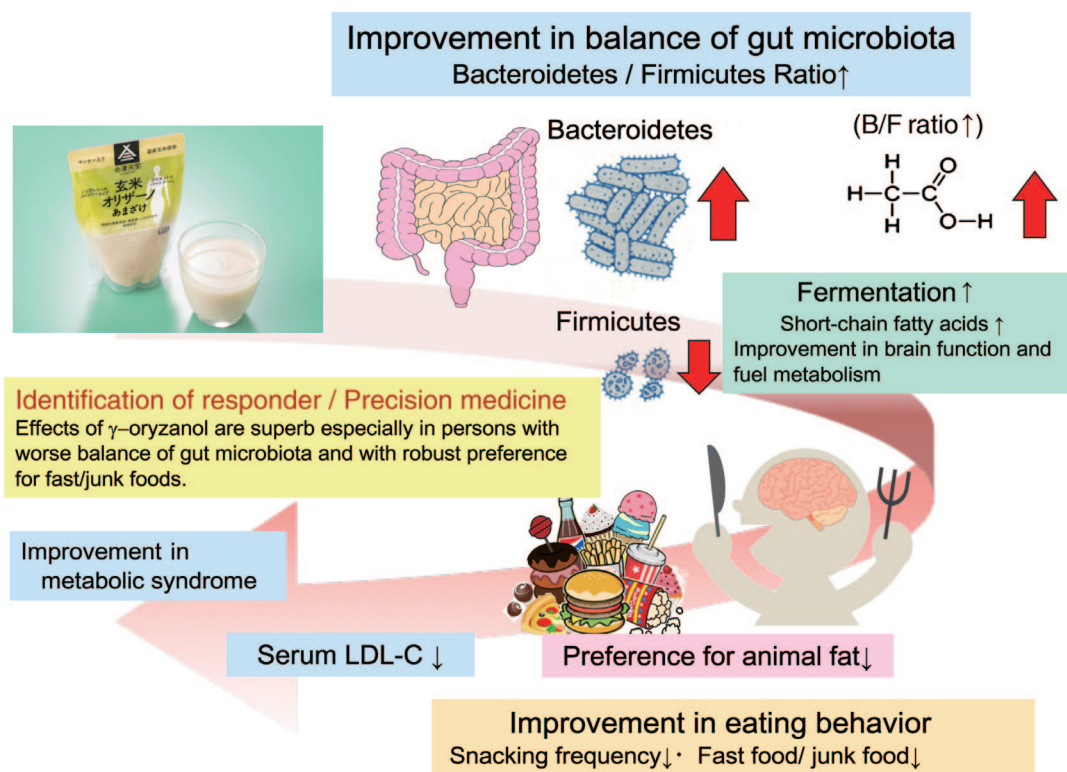


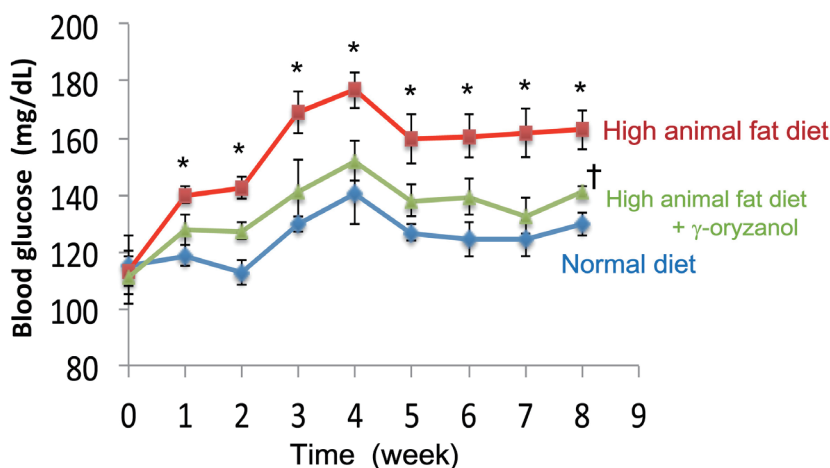
Fig. 7. Ongoing clinical trial : Does  $\gamma$ -oryzanol-rich fermentation drink “Genmai Oryzanol” show metabolically-beneficial effects in humans with metabolic syndrome ?

Our working hypothesis is as follows: Intake of “Genmai Oryzanol” could improve imbalance of gut microbiota and could consequently elevate circulating levels of short-chain fatty acids, thus resulting in reduction of preference for animal fat in humans with metabolic syndrome. Intriguingly, effects of  $\gamma$ -oryzanol are superb especially in persons with worse balance of gut microbiota and with robust preference for fast/junk foods.

示すようになるが、高動物脂肪餌とともに $\gamma$ -オリザノールを与えるとマウスの高血糖は明らかに改善する (Fig. 8)。さらに、 $\gamma$ -オリザノールをナノ粒子カプセルに封入することにより、このような効果は数百倍に増強されることが明らかにになっている<sup>11)</sup>。

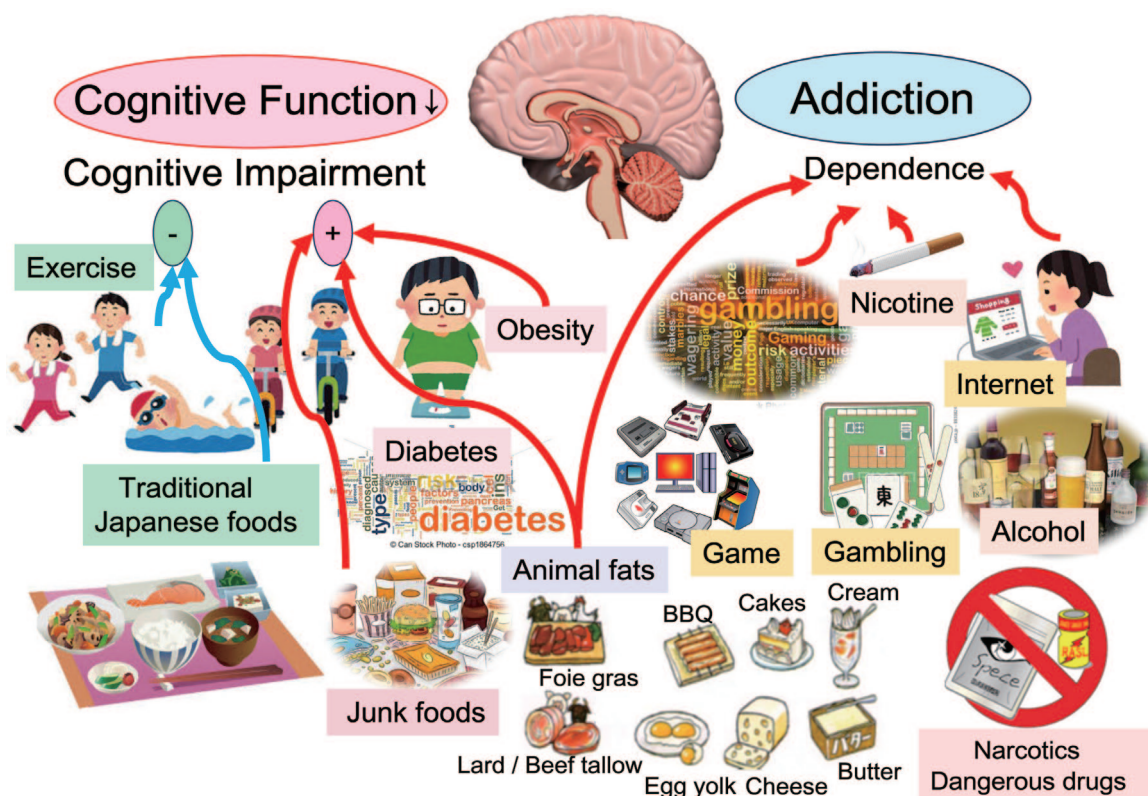
慢性的な動物脂肪の過剰摂取は認知機能の低下や依存症の発症に関わっており、視床下部の炎症やERストレス、脳内報酬系におけるエピゲノム調節を介して脳機能改善を

改善するアプローチは糖尿病や肥満症などの生活習慣病をめぐる先制医療・予防医療・個別化精密医療 (precision medicine) の有力なターゲットである。和食をベースとした天然食品由来機能成分と脳科学に焦点を当てた新しい医学研究を通して、ジャンクフード・ファストフード漬けに陥ってしまった現代人の食習慣を改善する方策に結実することが期待される (Fig. 9)。



**Fig. 8.** Long term effect of  $\gamma$ -oryzanol on animal fat-rich diet-induced hyperglycemia in mice.

$\gamma$ -Oryzanol ameliorates glucose dyshomeostasis for a long period of time in mice. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM, \*  $p < 0.05$  vs. normal diet, †  $p < 0.05$  vs. high animal fat diet, n = 6. Related data are quoted from Reference 11.



**Fig. 9.** Dysfunction of brain, a key health issue in a superaging society in Japan.

Chronic and excessive intake of animal fat apparently increases the risk for cognitive impairment and addiction to animal fat. Our research raises a possibility that  $\gamma$ -oryzanol is a promising candidate to defuse such a crisis.



## 結語

糖尿病やメタボリックシンドロームの発症・進展には動物脂肪の過剰摂取、運動不足、動物性脂肪依存が複合的に作用する。浬では、動物脂肪摂取は浬島局所 D2R シグナルを亢進させ、浬  $\beta$  細胞のグルコース応答性インスリン分泌は低下し、浬  $\alpha$  細胞のグルカゴン分泌は亢進する。視床下部では ER ストレスが惹起され、動物性脂肪に対する嗜好性が高まり、運動意欲が低下する。腸内では腸内フローラのバランスが乱れる。これに対し玄米（米糠）に含有される  $\gamma$ -オリザノールは、視床下部で分子シャペロンとして機能して ER ストレスを緩和することにより動物脂肪嗜好を軽減し、浬ではインスリン分泌を改善しグルカゴン分泌を軽減し、消化器では腸内フローラの乱れを是正する。糖尿病や肥満症を予防・改善のために、日本人が古来より慣れ親しんできた玄米（米糠）に含まれる優れた機能成分を活かした新しい医療の展開を期待したい。

## 謝辞

実験を補助して下さった金城綾乃氏、村山裕子氏に感謝の意を表します。事務作業をお手伝い頂いた平田真美子氏、兼城星乃氏、安里郁子氏、池松智子氏、野口千佳子氏に深く感謝致します。本総説の内容は農林水産省・内閣府による国家戦略プロジェクト：戦略的イノベーション創造プログラム (SIP) の一環として行われた研究成果であり、2016年12月5日に行われた公開シンポジウム：次世代機能性農林水産物・食品の開発～夢の進展と社会実装～において発表した内容を中心に概説させて戴いた。

## 利益相反申告

本研究を遂行するにあたり利益相反に該当する事項はない。

## References

- 1) Shimabukuro M, Higa M, Shiroma-Kinjo R, et al. Effects of brown rice diet on visceral obesity and endothelial function: The BRAVO study. *Br J Nutr.* 2014; 111: 310-320.
- 2) Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, et al. Brown rice and its components,  $\gamma$ -oryzanol, attenuate the preference for high fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. *Diabetes.* 2012; 61: 3084-3093.
- 3) Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, et al.  $\gamma$ -Oryzanol protects pancreatic  $\beta$ -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice. *Endocrinology.* 2015; 156: 1242-1250.
- 4) Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, et al. A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived  $\gamma$ -oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet. *Br J Pharmacol.* 2015; 172: 4519-4534.
- 5) Schwartz M, Barush K. The resolution of neuro-inflammation in neuro-degeneration: Leukocyte recruitment via the choroid plexus. *EMBO J.* 2014; 33: 7-22.
- 6) Yi CX, Al-Massadi O, Donelan E, et al. Exercise protects against high-fat diet-induced hypothalamic inflammation. *Physiol Behav.* 2012; 106: 485-490.
- 7) Epstein DH, Shaham Y. Cheesecake-eating rats and the question of food addiction. *Nat Neurosci.* 2010; 13: 529-531.
- 8) Kozuka C, Yabiku K, Takayama C, et al. Natural food based novel approach toward prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: Recent studies on brown rice and  $\gamma$ -oryzanol. *Obes Res Clin Pract.* 2013; 7: e165-e172.
- 9) Freedman DH. How to fix the obesity crisis. *Sci Am.* 2011; 304: 40-47.
- 10) Fujiki K, Kano F, Shiota K, et al. Expression of the peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  gene is repressed by DNA methylation in visceral adipose tissue of mouse models of diabetes. *BMC Biol.* 2009; 7: 38.
- 11) Kozuka C, Shimizu-Okabe C, Takayama C, et al. Marked augmentation of PLGA nanoparticle-induced metabolically-beneficial impact of  $\gamma$ -oryzanol on fuel dyshomeostasis in genetically obese-diabetic ob/ob mice. *Drug Deliv.* 2017; 24: 558-568.