

PL-1 脂質メディエーター研究からリン脂質代謝へ

東大医学部生化学・分子生物学

清水 孝 雄

1. 脂質の機能

脂質とは水に溶けず、有機溶媒に溶けやすい炭化水素を中心とした化合物の総称である。脂質は効率よいエネルギー源として働くと共に、生体膜構成成分、タンパクの翻訳後修飾、生理活性分子という4つの機能を果たし、生命の誕生に必須な物質群である。脂質研究は地味であり、困難であったが、遺伝子工学技術やバイオインフォーマティクスの発展などにより、新しい脂質研究が可能となってきた。

2. 脂質メディエーターの代謝と受容体

細胞に刺激が加わると多くの場合、カルシウムイオン増加とリン酸化を引き金として、グリセロリン脂質やスフィンゴリン脂質が分解し、各種の脂質メディエーター(エイコサノイド、PAF、リゾホスファチジン酸など)が酵素カスケードにより生合成される。脂質メディエーターはトランスポーターを介して細胞外に放出し、近隣の細胞に作用し、多彩な生理作用を発揮する。脂質メディエーターは現在知られているだけでも30種類を超えるGタンパク共役型受容体と結合し、細胞内セカンドメッセンジャーを動員して、その細胞機能を調整している。過剰産生や受容体—シグナル伝達系の異常が各種の疾患を密接に関わっている。酵素や受容体欠損マウスの表現型の解析から、脂質メディエーターは生体の恒常性の維持に関わり、同時に神経や免疫の基礎的な調節因子であることが明らかとなった。

3. リン脂質代謝から膜合成へ

刺激に応じて細胞は膜を削り、各種の脂質メディエーターを産生する。それでは正常の時は細胞はいかにその膜を維持し、更新しているのか。この謎は1960年にWilliam E. Lands博士が提唱したランズ回路により推定がされてきた。即ち、ホスホリパーゼA2による脱アシル化とアシル転位酵素による再アシル化のサイクルである。ホスホリパーゼA2の研究は発展したが、アシル転位酵素についてはほとんどその情報は明らかでなかった。我々は最近、リゾホスファチジルコリン(LPC)からPCを合成する二種類のアシル転位酵素を単離し、その性質を詳細に解析した。その結果、LPCAT1は肺泡II型上皮細胞に存在し、肺サーファクタント脂質の合成に関わり、LPCAT2は炎症細胞の膜合成とPAF産生に関わることを明らかとした。膜全体がどのように作られ、また、その代謝回転の中で、各種脂質メディエーターがどのように作られるかは生体での脂質の機能を理解する上で本質的に重要な研究課題と思われる。

PL-2 Docosahexaenoic Acid: Neural Functions and Mechanisms of Action

Norman Salem, Jr., Ph.D., Chief, Laboratory of Membrane Biochemistry & Biophysics, National Institutes on Alcohol Abuse & Alcoholism, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892-9410

Docosahexaenoic acid (DHA) is highly concentrated in the nervous system and is one of the principal molecular constituents of the brain and retina. The nervous system obtains its DHA primarily from preformed dietary DHA rather than from alpha-linolenic acid (LNA) metabolism and the DHA concentration is higher when DHA is added to the diet than with LNA alone. Experiments in several laboratories, including Professor Okuyama's have established now that DHA is an essential nutrient for optimal nervous system function. This is based on experimental models of n-3 fatty acid deficiency where behavioral or physiological functions are disrupted by dietary treatments that lead to a lower level of brain/retinal DHA. This work will be reviewed and some of our recent behavioral studies will be presented. Other studies involve DHA supplementation above a basal LNA intake and recent such behavioral studies will also be shown. Underlying these alterations in function are changes at the anatomical, biochemical and cell biological levels. DHA may also alter the cell body area of neurons, neurite outgrowth, and apoptosis. Phosphatidylserine is both an important reservoir of DHA and a key functional molecule mediating some of these effects. DHA-phospholipids are critical modulators of the membrane biophysical milieu and regulate G-Protein coupled receptors such as rhodopsin. It has been demonstrated that DPAn-6 phospholipids cannot optimally activate these receptors.

PL-3 Lipid Nutrition: Lipids and Dementia

Martha Clare Morris

Internal Medicine and Rush Institute for Healthy Aging, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA

A growing body of evidence from animal and human studies links dietary fat composition, blood lipids, and cholesterol to the development of dementia. Cholesterol is central to the process of Alzheimer's disease. The primary genetic risk factor for late onset Alzheimer's disease is the apolipoprotein E (APOE)- ϵ 4 allele. Apolipoprotein E is involved in cholesterol transport. The composition of dietary fats affects levels of blood cholesterol and other circulating lipids. Of the different types of dietary fats, saturated and trans fats increase blood LDL-cholesterol. Blood cholesterol level and a hypercholesterolemic diet have been associated with cognitive decline, Alzheimer's disease and brain neuropathology. Recent studies in animal models and in humans suggest that the deleterious effects of these hypercholesterolemic diets on the brain may be far worse in the presence of dietary copper. The n-3 class of polyunsaturated fat (PUFA) obtained from marine and plant sources has been associated with slower rate of cognitive decline and lower risk of developing Alzheimer's disease. The n-3 PUFA, docosahexaenoic acid (DHA) has been targeted as particularly important for brain function, and is the primary lipid in the most metabolically active areas of the brain. Several randomized clinical trials are currently underway to test the effects of n-3 fatty acid supplementation on cognitive decline and the development of Alzheimer's disease.

S1-1

オメガ3脂肪酸から産生される抗炎症性脂質
メディエーター

東京大学大学院薬学系研究科、JSTさきがけ

○有田誠

炎症反応は感染症等に対する重要な生体防御システムである。一方で生物は、生じた炎症反応を積極的に収束することで恒常性を維持している。すなわち炎症反応がうまくコントロールされずに過度に活性化され続けると組織損傷を引き起こし、慢性炎症あるいは癒痕化へと移行してしまう場合がある。従って炎症反応がいかに収束するのかを明らかにすることは医学薬学領域の重要課題である。一方でエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)などのオメガ3脂肪酸には古くから抗炎症作用があることが知られている。これらオメガ3脂肪酸の抗炎症作用を担う分子機構を解析する目的で、炎症反応の収束期における脂質代謝物、とくにオメガ3脂肪酸代謝物の網羅的メタボローム解析が行われた。その結果、抗炎症性の脂質メディエーター、レゾルビン類、プロテクチン類が見いだされた。本講演では、新たに見いだされたこれらオメガ3脂質メディエーター群の構造と機能について紹介する。

S1-2 情動行動における n-3 系脂肪酸の役割りとその評価系

湧永製薬株式会社 ヘルスケア研究所
守口 徹

現代の食生活の欧米化は、慢性的な n-3系脂肪酸不足の一途をたどっており、脳機能に重要な役割を担っているドコサヘキサエン酸(DHA)の低下が、正常な脳機能において深刻な問題を起こしていると考えられている。特に、若者のキレやすさや母親の育児放棄、中高年の自殺・うつなど、“心の病”となる精神的な問題が起因したと考えられる事例は、世界的な広がりを見せている。

n-3系脂肪酸欠乏動物は、空間認知試験などの認知機能に基づいた学習機能の低下を示すものの、再び DHA または n-3系脂肪酸を与えることで、低下していた脳機能は可逆的に改善する。このことは、脳組織が正常に機能する環境において DHA が必須であることを示している。また、脳組織における DHA は学習行動だけでなく、不安やうつなどの情動行動にも影響を及ぼすことが知られており、n-3系脂肪酸や魚介類の摂取が、攻撃性やうつ症状を改善するという臨床・疫学報告もなされている。

脳機能における情動行動に関する研究では、モノアミン(ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニン)の高次神経機能への役割りとその受容体に関するものが多く、情動行動の機構を解明する上で重要な分野の一つであることには論をまたないが、情動行動の障害は、普段の生活において不安障害や気分障害などの疾患レベルと診断されなくても、内因もしくは外因刺激によって一時的に障害を起こすこともある。我々は、神経伝達物質が適切に作用する脳内環境において DHA が重要であることを明らかにするため、動物行動実験を用いて再現しようとしている。情動行動を評価する手法としては、強制水泳試験や尾懸垂試験、高架式十字迷路試験、新奇環境による摂食抑制試験などが知られているが、これら行動学的評価方法と情動行動における n-3系脂肪酸の役割りについて考えてみたい。

S1-3 n-3系脂肪酸、特にドコサヘキサエン酸による脳機能改善作用と認知症予防・改善効果

島根大学医学部生理学講座環境生理学

橋本道男

ドコサヘキサエン酸 (DHA, 22:6n-3) やエイコサペンタエン酸 (EPA, 20:5n-3) は魚油に多く含まれる n-3 系必須不飽和脂肪酸であるが、特に DHA は生体内では神経細胞膜リン脂質の構築成分であり、正常な脳の発達や視力を維持するのに極めて重要である。近年、疫学調査や動物実験などの研究成果から、脳内 DHA 量の欠乏が加齢に伴う脳機能異常、アルツハイマー病、うつ病などの各種脳疾患の発症に深く関連する事が明らかにされている。

我々のグループではいままでに、ラットを用いて DHA による脳内抗酸化増強作用 (1)、空間認知機能向上効果とその機序 (2)、さらには β -アミロイド蛋白誘発性空間認知機能障害ラット (いわゆるアルツハイマー型認知症モデルラット) を用いて、その障害への予防・改善効果 (3) と機序 (4) を明らかにした。これらと同様の効果は EPA でも見出された。また、最近では、DHA・EPA による神経幹細胞のニューロンへの分化誘導促進作用を明らかにした (5)。さらには島根県での疫学調査結果から、n-3 系脂肪酸摂取量が多い高齢者は少ない高齢者に比べて認知機能を維持出来る事を見出した。我々の研究成果は、魚油や DHA・EPA の摂取が、高齢者の脳機能維持や認知症の予防・改善に有用であることを示唆している。

- 1) Hossain S., et ., Neurosci. Lett. 1998; J. Neurochem. 1999
- 2) Gamoh S., et al., Neuroscience 1999; Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 2001
- 3) Hashimoto M., et al., J. Neurochem. 2002; J. Nutr. 2005
- 4) Hashimoto M., et al., BBA-Mol. Cell Biol. Lipids, 2005
- 5) Kawakita E., et al., Neuroscience 2006

S1-4 脂質マーカーによる疾病予測と予防、とくに認知症について

東北大学大学院 農学研究科
宮澤陽夫

【はじめに】近年、医療技術の進展とともに寿命は著しく延びた。しかし、寿命の延長とともに加齢に伴う疾病が増加し、大きな社会的問題となっている。加齢に伴う疾病は根治治療が難しく、予防法の確立に力が注がれている。当研究室では「スマートエイジング」をキーワードに、生体成分とくに、「脂質による疾病予測」と「食品成分による疾病予防」について研究を行っている。これまでに、過酸化脂質や糖化脂質を高感度分析する方法を開発し、これらの脂質が高脂血症者や糖尿病者の血漿で著しく増加することを明らかにした^{1,2}。現在、これらをマーカーとし、予防に適した食品成分を探索している。本研究は、老年病として、とくに問題となっている認知症に焦点をあて、そのマーカーとしての確立と予防への応用を目的とした。

【方法・結果】アルツハイマー型認知症者とその配偶者の血液について、血漿と赤血球に分け、それぞれのビタミンE、過酸化リン脂質、各種リン脂質量を測定した。認知症者では、配偶者と比べ、過酸化リン脂質の有意な増加と、リン脂質の一種であるプラズマローゲン量の有意な減少が認められた。また、アルツハイマーモデルラットを用い、プラズマローゲンの経口投与による空間認知試験を行った。プラズマローゲンの経口投与はモデルラットの空間認知障害を有意に改善することが明らかになった。つぎに、空間認知障害の改善に対するプラズマローゲンの作用機構を明らかにするために、プラズマローゲンとアミロイドβを用いたin vitro系での実験を行った。アミロイドβは凝集することで神経毒性を示し、神経細胞を死に至らしめることがわかっている。プラズマローゲンは効果的にアミロイドβの凝集を抑制するとともに、さらに凝集物分解作用があることが明らかになった。これらの結果は、認知症に対し、ビニルエーテル型リン脂質であるプラズマローゲンがマーカーと予防の両面で有用であることを示唆した。

1. T. Miyazawa et al., *Clinical Chem.* 2000
2. T. Miyazawa et al., *J. Lipid Res.* 2005

S1-5

アルツハイマー病発症と神経細胞膜脂質

国立長寿医療センター研究所

柳澤勝彦

アルツハイマー病 (AD) は我国をはじめとした先進諸国がかかえる深刻な問題である。真に有効な薬剤の開発には疾病の本態を知ることが何よりも重要である。これまで得られた知見を総合すると、AD 発症過程においては、生理的蛋白代謝産物である可溶性のアミロイド β 蛋白 (A β) が重合し、神経細胞に対して直接的ならびに間接的に傷害をもたらしていると考えられる (アミロイド・カスケード仮説)。即ち、本来は可溶性の A β が不溶性を獲得し、神経毒性を発揮する重合体へ変換される分子機構を解明し、その抑止法を開発することができれば、AD の根治的治療薬開発への道が開かれると期待される。我々は先に、A β の脳内における重合機構の解明を目指し研究を進めた結果、初期 AD 病変を示す脳に選択的に、GM1 ガングリオシド (GM1) に結合した特異な A β (GM1 結合型 A β : GAB) を見出した。GAB の分子特性をもとに「A β は GM1 に結合し構造変化を獲得し、その結果、seed となって可溶性 A β の重合を促進する」と仮説を立て、今日まで検証を進めている。我々は GAB を認識する特異抗体を作製することに成功し、脳内における GAB の形成を AD 脳ならびに老齡サル脳において確認した。GAB が脳内で形成される分子機構の詳細は不明であるが、興味深いことに、老化やアポリポ蛋白 E4 (apoE4) 発現といった AD 発症危険因子は、神経細胞膜におけるマイクロドメイン内の GM1 量を増加させることが、ヒト型 apoE4 遺伝子導入マウスを用いた研究で確認された。さらに、A β 重合におけるガングリオシドの役割については、視点を変えて、遺伝的変異型 A β を対象に検討を加え、脳領域特異的な A β 蓄積には局所に発現されるガングリオシドの分子種とその存在様式が重要な役割を果たしていることも確認された。以上より、脳内における A β 重合には、ガングリオシドに代表される神経細胞膜脂質が重要な役割を果たしており、また GAB が seed として働く分子基盤には A β の構造変化が存在すると考えられる。本シンポジウムにおいては、AD 発症の背景にあると考えられる神経細胞膜構成脂質の役割について、GM1 に焦点をあてながら議論したいと考える。

S2-1 肝臓における胆汁酸合成、VLDL 分泌を制御する 転写因子・核内受容体のクロストーク

東京大学大学院農学生命科学研究科・応用生命化学専攻
佐藤隆一郎

肝臓は脂質栄養を制御する中心臓器であり、食事由来の脂質を VLDL として分泌し、肝外組織へ脂質の分配を行っている。同時に肝臓は体内で唯一、コレステロールを胆汁酸へと異化し、コレステロール代謝恒常性維持に寄与している。VLDL 合成・分泌は、小胞体において脂質とアポリポタンパク質 B₁₀₀ を会合させる働きを持つ MTP(microsome triglyceride transfer protein)により、制御されている。MTP が効率よく VLDL 合成を行うと分泌は亢進することから、抗高脂血症治療薬の標的としても注目されている。一方、胆汁酸合成はその律速酵素 CYP7A1 の酵素活性変動により調節されている。これらの鍵酵素の遺伝子発現は、種々の核内受容体、転写因子 SREBP の支配のもと制御されている。MTP 遺伝子発現は核内受容体 HNF-4 の支配を強く受け、CYP7A1 遺伝子発現は核内受容体 LXR、LRH-1 の調節機構の配下にある。胆汁酸をリガンドとする核内受容体 FXR は、同じく核内受容体メンバーの SHP 発現を亢進させ、SHP が HNF-4、LRH-1、LXR 等の転写活性を負に制御する仕組みを駆動させている。さらにこのシステムにコレステロール・脂肪酸代謝を包括的に制御する SREBP が種々の核内受容体との相互作用を介してクロストークし、代謝制御に積極的に参加していることを我々は見いだしている(1-4)。肝臓における主要な脂質代謝関連遺伝子の発現は転写因子・核内受容体間の複雑なクロストークのもと、精緻な仕組みで制御されている。

- (1) Misawa et al. *J. Biol. Chem.* 278, 36176-36182 (2003)
- (2) Hirokane et al. *J. Biol. Chem.* 279, 45685-45692 (2004)
- (3) Nakahara et al. *J. Biol. Chem.* 280, 42283-42289 (2005)
- (4) Kanayama et al. *J. Biol. Chem.* 282, 10290-10298 (2007)

S2-2 脂肪細胞のライフステージにおけるプロスタノイド類の生合成調節と多様な役割

島根大学 生物資源科学部 生命工学科
横田一成

肥満は、動脈硬化や糖尿病のような生活習慣病の危険因子であることはよく知られている。肥満では、脂肪組織での脂肪細胞数の増加もしくは肥大化により脂肪の過剰蓄積が起こるのみならず、インスリン抵抗性のような脂肪細胞の質的変化が伴う。このように、肥満に関連する生活習慣病の制御のための基盤研究として、脂肪細胞のライフステージの機能変化に注目することは重要である。脂肪細胞は、脂肪貯蔵と脂肪動員を制御することでエネルギー代謝の恒常性に貢献しているのみならず、動物体内の脂肪組織では、栄養状態や種々の代謝因子に応答してアディポサイトカインと呼ばれる多様な生理活性物質を分泌する内分泌器官である。さらに、脂肪細胞は、局所ホルモンであるプロスタグランジン (PG) 類を生成する能力があり、また、内因性及び外因性の複数の PG 類に対して、膜表面の受容体もしくは核内受容体を介した異なる様式で応答する。脂肪細胞のライフステージの違いに応じて、PG 類の生合成系のアラキドン酸シクロオキシゲナーゼ (COX) 経路の生合成酵素アイソフォームや PG 受容体のサブタイプの発現が異なる他、また、別の PG 類は、脂肪細胞の分化誘導に反対的作用を示すことがある。このように、脂肪細胞に対するプロスタノイド類の作用は複雑で、さらなる研究の余地がある。

脂肪細胞の分化誘導の中心的役割を果たす核内受容体のペルオキシソーム増殖剤応答性因子 γ 型が、 PGD_2 の脱水反応産物の PGJ_2 誘導体により活性化されることが報告されて以来、脂肪細胞機能を制御するプロスタノイド類の作用に関する研究が活発になっている。しかし、脂肪細胞とその関連細胞におけるプロスタノイド類の生合成に関与するアラキドンカスケード反応経路の発現調節や代謝産物の役割に関しては不明な点が多い。本講演では、脂肪細胞の異なるライフステージでのアラキドン酸 COX 経路の生合成調節の解析と、それにより生成される PG 類の特異な作用について注目し、細胞培養系を用いた我々の研究結果を含めて紹介し、内因性及び外因性 PG 類の多様な役割を考察する。

S2-3 必須脂肪酸摂取比率が1型糖尿病の病態に及ぼす影響

1) 島根大学医学部解剖学講座、2) 島根県立大学短期大学部健康栄養学科
○大谷浩¹⁾、籠橋有紀子²⁾

【目的】ヒト1型糖尿病は、遺伝素因に環境因子が作用して起こる自己免疫性炎症により、膵臓ラ氏島が破壊されて発症する。我々は、環境因子に出生前後の母体環境が含まれることを報告してきた^{1, 2)}。本研究では、ライフステージを通じて摂取する必須脂肪酸比率の相違が1型糖尿病発症率に及ぼす影響についてモデル動物の non obese diabetic (NOD) マウスを用いて検討を行った。

【方法】胎盤や母乳を介して母子間を移行する物質の中で、炎症性疾患を修飾するとされている必須脂肪酸比率の高い欧米型食餌 (n-6/n-3=14.5) と低い日本型食餌 (n-6/n-3=3) の2種類を作成した。2種類の食餌各々を NOD マウス妊娠母獣に摂取させ、離乳期 (生後3週齢) 以降も仔に継続して摂取させる、あるいは離乳期を境に切り替えて摂取させる計4群を設定した。それぞれの群について、NOD マウスの顕性糖尿病発症までの病態に及ぼす影響を、①膵島炎発症時期および炎症程度 ②生後40週齢までの顕性糖尿病発症率 ③糖尿病発症のマーカーとして用いられるインスリン自己抗体 (IAA) の測定を行い検討した。また、顕性糖尿病発症後の NOD マウスに2種類の食餌を摂取させ病態変化を比較検討した。

【結果】母獣の血中および母乳中の脂肪酸は、食餌の脂肪酸比率を反映した。また、IAA の出現と顕性糖尿病の発症は、胎児期・乳幼児期において欧米型食餌を与えた群では誘導され、日本型食餌群では抑制されることが示唆された。また、欧米型食餌群の中で、顕性糖尿病を発症後直ちに、日本型食餌に変えた群において、体重減少の抑制、尿糖値の低下がみられ、欧米型食餌を与え続けた群に比べて、生存日数が有意に延長した。

【考察】以上の結果から、胎盤や母乳を介して摂取する必須脂肪酸比率が、仔の1型糖尿病発症率に影響する可能性が示された。顕性糖尿病発症後直ちに食餌の必須脂肪酸比率を低く抑えることにより、生存日数が延長され、病態の改善を促す可能性が示唆された。

【結論】ライフステージの各時期に摂取する必須脂肪酸比率が、1型糖尿病の病態に影響を与えることが示唆された。

引用文献：1. Kagohashi Y et al. (2005) Diabetes 54 2026-2031

2. Kagohashi Y et al. (2005) Congenital Anomalies 45 80-84

S2-4

ロイコトリエン B4 受容体と炎症・免疫反応

九州大学医学研究院・医化学分野

○ 横溝岳彦

アラキドン酸(20:4)から生合成される生理活性脂質をエイコサノイドと総称するが、中でも強力な炎症物質としてロイコトリエン B4(LTB4)が知られている。LTB4は白血球の細胞膜に発現するBLT1、小腸上皮やケラチノサイトに発現するBLT2と呼ばれるGタンパク質共役型受容体に結合して生理作用を発揮する。我々はLTB4受容体の分子同定に成功し、それぞれを欠損するマウスを作成することで、おのこの受容体並びにLTB4の生体内における役割を解明してきた。

BLT1は高親和性のLTB4受容体であり、好中球、マクロファージ、好酸球、分化したTh2細胞、樹状細胞に発現している。ApoE欠損マウスとBLT1欠損マウスを交配し、高脂肪食摂取による動脈硬化の発症を検討したところ、BLT1欠損によって動脈硬化巣の形成が約50%に減弱したことから、LTB4が動脈硬化の発症・増悪因子として機能していることが明らかとなった。

BLT1欠損マウスでは、オボアルブミン感作・惹起による気道過敏性の亢進が観察されず、気道内への好酸球浸潤が著明に低下していたほか、リンパ節細胞の抗原に対する反応性が低下していたことから、BLT1はTh2型免疫反応の形成に必須であることが分かった。

さらに、BLT1欠損マウスでは、マウス糞線虫の皮膚感染排除能が低下しており、その原因は感染巣への好酸球浸潤の低下によることが推定された。以上より、BLT1は寄生虫感染排除に重要な役割を果たすと共に、その過剰な活性化は、動脈硬化や気管支喘息といった免疫・炎症性疾患の発症につながるということが明らかとなった。

S2-5

血管平滑筋の異常収縮の分子機構の解明と 分子標的治療薬の開発

山口大学大学院医学系研究科器官制御医科学講座・生体機能分子制御学
小林 誠

血管平滑筋の収縮は、生理的には、細胞質カルシウムイオン濃度の変化によって制御されているが、このカルシウムによる収縮は、血管トーンスを維持し、血圧を一定に制御するために必要な収縮(=正常収縮)である。これに対して、Rhoキナーゼ(ROK)を介する血管平滑筋収縮のカルシウム感受性増強は、血管攣縮などの血管異常収縮の原因とされている。

我々はROKの上流因子を探索し、スフィンゴシルホスホリルコリン(SPC)を同定したが、SPCは、血管平滑筋の細胞質カルシウム濃度を変化させる事なく、血管平滑筋を異常収縮させる事(=カルシウム感受性増強)を観察した。さらに、SPCは実際にヒト血管病の際に高値となる事が見出され、近年、ヒト血管攣縮の原因分子として注目されている。

さらに、我々は、SPCとROKの間を仲介する分子としてSrcファミリーチロシンキナーゼ(Src-TK)を見出したが、Src-TKの中でも、どのTK分子が関与しているか、4つの方法、即ち、(1)RNA干渉(siRNA)による候補分子のノックダウン、(2)候補分子の活性型・不活性型プラスミドによる過剰発現、(3) β エスチナーゼ処理をした(細胞膜に小孔を開けた)血管条片へ、バキョロウイルス発現系によって作成したリコンビナント蛋白(活性型・不活性型)を投与、(4)候補分子の活性測定、により検討し、Fynが関与している事を証明した。さらにタンデム型質量分析計を用いたリン酸化プロテオミクスにより、Fynの下流の候補分子とそのリン酸化部位を同定した。

一方、ヒト血管平滑筋において、SPCによる異常収縮の大きさは、血清の総コレステロール(Chol)値やLDL-Chol値と正の相関を、HDL-Chol値とは逆相関を示した。SPCにより、FynとROKは、Chol局在膜ドメインである膜ラフトへ移動した。 β -cyclodextrinによる細胞膜Cholの除去によって、膜ラフトを選択的に消失させると、SPCによるFynとROKの移動が抑制され、血管平滑筋のSPCによる異常収縮が抑制されたが、カルシウムによる正常収縮は影響を受けなかった。以上より、血管異常収縮(カルシウム感受性増強)の分子機構として、Fyn、膜ラフトが重要である事が明らかとなった。この機構は、高コレステロール血症と血管病との関連性を説明できる1つの分子機構である可能性が示唆された。最後に、正常な血管緊張に必須のカルシウム動態やカルシウムによる収縮には影響せず、カルシウム感受性増強のみを抑制できる薬物を見出したので報告する。

S3-1 食品の安全性評価と適切な情報提供

独立行政法人国立健康・栄養研究所

○梅垣敬三

脂質代謝に影響する食品の有用性が注目され特定保健用食品等の開発が進んでいる。一方でBSEの問題、いわゆる健康食品が関連した健康被害の発生に伴い、食品の安全性に対する関心も高まっている。最近の脂質栄養に関連した事例としては、魚介類等に含まれるメチル水銀、トランス酸などの問題がある。一般に食品は有効性が強調される傾向があるが、誰でも自由に自己判断で利用できるものであることから、有効性よりも安全性を重視した考え方が必要である。

食品の安全性評価では、食経験、製品の品質に関わる事項(製造方法、組成と含有量)、消化吸収を踏まえた摂取量・体内濃度と生体影響の関係、利用対象者と利用方法などが考慮される。安全性については、現実的な摂取量や摂取対象者を考慮し、有用性と安全性のバランスを考えた対応、また、消費者に適切な情報提供がなされない場合は、科学的に安全と評価されていても安心されないことから、消費者に対する適切な情報提供も必要である。

安全性を評価するためには信頼できる評価手法が求められる。演者は主に小核試験という手法を用い、食品成分の体内濃度を把握しながら安全性・有効性の評価を行っている。小核試験法は検出感度が高く、細胞の実験、動物実験、さらにヒト試験にも適用でき、栄養実験に適していると考えられる。他方、特に健康食品に関連したリスクコミュニケーションの一つの手段として、「健康食品の安全性・有効性情報」のサイト(<http://hfnet.nih.go.jp/>)を構築し、科学的根拠に基づく安全性・有効性情報の提供、ならびに情報収集を行っている。情報は出典を明確にし、将来評価が変わる可能性も考慮した現時点の情報として提供している。安全性試験をヒトで検討することは難しく、健康被害事例がヒトにおける安全性の貴重な資料となる。そこで構築したサイトではそのような被害情報をできるだけ収集してデータベース化し、将来のための資料として蓄積することを試みている。

S3-2 世の中の役に立つ疫学研究の読み方と選び方

東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻社会予防疫学
国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム

○佐々木 敏

科学の世界は日進月歩である。これは医学・栄養学の分野でも同様である。その中でも特に、人集団をその実際の生活の中で観察あるいは介入することによって得られる疫学研究の知見が社会に及ぼす影響（または果たす役割）はますます増すものと考えられる。そこで、①疫学研究の良否、②疫学研究成果選択方法の良否、③疫学研究成果の解釈、という3つの観点から世の中の役に立つ疫学研究の読み方と選び方について簡単にまとめることにしたい。

① 疫学研究の良否

研究方法の質に依存し、結果とは独立である。疫学の方法の質にかかわる要素は数多くあるが、少なくとも、規模が大きいことではなく、バイアスが少ないことであろう。また、疫学研究は横断研究、コホート研究といったいくつかの代表的な研究方法に分類されるが、それぞれがもっている長所と短所に注意する必要がある。

② 疫学研究成果選択方法の良否

自説を支持する結果を選んで서는ならない。自分が知りたい内容を検討した研究の中で、質が高い論文を（結果を見ずに）選ぶべきである。これを系統的レビュー（systematic review）と呼ぶ。栄養分野で系統的レビューを行なう際に気をつけたいことは、結果（ほとんどの場合はあるひとつの疾病または健康状態）に影響する要因が、ふつうは複数存在していることという事実である。つまり、注目している原因がひとつで、他の要因は存在しないか、存在しても結果に影響を及ぼさないような研究デザインになっていなくてはならない。

③ 疫学研究成果の解釈

もっとも問題になるのは、結果因子（たとえば血清総コレステロール濃度）に対して多数存在する要因の中における注目している要因（たとえばn-3系脂肪酸摂取量）の相対的重要性であろう。たとえ、注目している要因が結果因子と有意な関連を示しているとしても、その相対的重要性が低い場合には、『世の中に役に立つ』とは言いがたい情報と判断すべきである。また、情報を投げようとしている社会の理解度や受容可能性、その情報を投げた場合の社会の反応の程度なども考慮すべきである。

以上の問題について、例をあげて紹介する。

S3-3 認知症患者に対する栄養介入の実際 —推奨食事パターンと認知機能改善への効果—

自治医科大学附属大宮医療センター 栄養部
佐藤 敏子

【目的】認知症患者の食行動の特徴、栄養介入の方法と効果、ならびに安全性を検討した。

【背景】アルツハイマー病(AD)の発症に関連する食事因子として次の点が明らかにされている。①野菜や果物などの抗酸化物、魚に含まれる n-3PUFA は防御因子、糖・総脂質・総カロリーの摂取過剰(フリーラジカルの産生)は危険因子である。②総合的な食事パターンが重要であり、単品のサプリメントは無効あるいはむしろ有害である。③AD の病態に糖尿病や高インスリン血症の問題が浮上してきた。

【方法】対象:認知症患者 76例(男性 28例、女性 48例、)年齢 71.9 ± 8.8 歳。対照は同年齢の高齢健常者、配偶者 12名。調査項目:食事摂取状況調査(4日式)、身体計測値、血清脂質、血糖、75g 糖負荷試験、認知機能検査(MMSE)。栄養介入の方法:魚週 6回以上、適正エネルギー、緑黄食野菜不足なく、菓子類の過剰防止、水分を十分に摂る 5項目を食行動目標とし、遵守(コンプライアンス)を数値化した。

【結果】①食行動の特徴:食事量低下群(極端な小食)、糖脂質摂取過剰群(総エネルギー摂取過剰)、野菜摂取欠乏群(頻度が極めて高い)、に分類できた。総エネルギー摂取過剰者のエネルギー源としては、高インスリン血症を伴う場合には菓子・デザート・飲料、脂質摂取過剰の場合には揚げ物等の油脂類の摂取過剰に特徴があった。高齢健常者は炊事が自立しており多様な食品(肉、卵を含む)を満遍なく摂取していた。②栄養介入の方法と効果:栄養摂取の評価には、患者個々の個性や好みの特徴を直接的に反映する4日式状況調査が外来における繰り返しの指導には有効であった。③安全性と留意点:高齢者においては低栄養、低蛋白も全身機能の維持においては重要な要素となり、あまりに魚と野菜のみを強調しすぎると低栄養、低蛋白になる危険性がある。また、介護者の交代、デイサービスなど福祉サービスの利用による環境の変化に伴い、栄養介入方法の見直しが必要となるケースもみられる。

【考察】認知症患者の中には日本人における“健康的な食事 (healthy diet)”から極端に外れる偏食例が多く、このような患者に対して栄養介入は有力な非薬物療法になる。栄養介入にあつたては、厳格すぎる指導を避け、推奨食事パターンの中ではある程度の個人的嗜好を許容し、長期間持続可能なプランが必要である。

S3-4 地域在住老年者の認知機能、抑うつ状態と脂質栄養

島根県立大学短期大学部 山下一也、井山ゆり、松本玄智江、井上千晶、松岡文子
島根大学医学部環境生理学 橋本道男、片倉賢紀
医療法人仁寿会 加藤病院院長 加藤節司

【目的】最近、アルツハイマー病は血管因子により発症し、食生活を中心とした生活習慣を見直し、改善してゆくことにより、ある程度予防や治療が可能であることが指摘されつつある。一方、高齢者の抑うつ状態が高齢者の生活の質という観点からも重要であるが、抑うつ状態についても脂質栄養との関連の報告もなされている。

そこで、地域在住老年者を対象に認知機能、抑うつ状態と脂質栄養、脂肪酸分析の関連についてわれわれの疫学調査から報告する。

【対象と方法】本研究の対象は島根県の3地域で、2004年から2006年に「物忘れと栄養、脂肪酸分析に関する研究」検診に応募参加した60歳以上の地域在住老年者286名とした。認知機能は改訂長谷川式簡易知能スケール(HDSR)、抑うつ状態の程度はZung自己評価式抑うつ状態尺度日本語版(SDS)、食事栄養調査は自記式食事歴法質問票(DHQ)にてそれぞれ測定した。本研究実施に先立ち、対象者に研究主旨について説明すると共に、文書にて研究の同意を得た。

【結果】横断調査では、HDSR下位項目のうち計算の項目と赤血球膜脂肪酸EPA、DHA/AA、EPA/AAとは有意の正相関($p < 0.005$)、AAとは有意の負相関($p < 0.001$)を示した。HDSRの1年間の変化を改善群(2-6ポイント増加)29名(72.2歳)、不変群(1ポイント以内)47名(72.5歳)、悪化群(2-6ポイント減少)19名(72.7歳)の3群に分け検討したところ、脂肪酸の比較では、3群間で有意差を認めなかったが、初年度、1年後のDHQの比較では、蛋白質、n-3系脂肪酸、魚介類、調味料の項目において、改善群のほうが悪化群に比べて摂取量が有意に高値であった($p < 0.05$)。

女性においては、抑うつ状態なし群では、EPA、EPA/AA比が中等度抑うつ状態あり群よりも高値であった。また、抑うつ状態なし群では、中等度抑うつ状態あり群に比して魚介類の摂取量も有意に多かった。男性では3群間でいずれも有意差を認めなかった。

【結語】地域在住老年者においては、認知機能、抑うつ状態と脂質栄養とは密接に関連していることが示唆された。

S4-1 胎児、新生児、小児患者から学ぶ脂質栄養学

日本大学医学部小児科

○岡田知雄、佐藤紀子、稲見育大、藤田英寿、岩田富士彦、原光彦

【目的】 臍帯血、哺乳の開始された生後1週間、1か月の経過においてどのように脂質が変化して行くかを観察すると、*de novo lipogenesis* の問題が極めて重要であることがわかる。さらに、成長した小児における *de novo lipogenesis* には、生活習慣により影響される。これらの解析から成長と脂質栄養を考える。【方法】 当院 NICU にて観察された新生児と脂質代謝、学童期における生活習慣病の症例の外来における検討、および文献的考察から成長と生活習慣病の発生に関する脂質栄養学的検討を行う。【結果】 妊娠末期には、コレステロールと脂肪酸について母体循環、胎盤、そして胎児循環の関係が極めて重要であるのは、特に神経系の形成とその機能発達のためである。しかし、この妊娠末期の胎児の脂肪の合成能力は、除脂肪組織の産生の2倍のスピードに達するという事実は以外と知られていない。そしてもし、低出生体重児におけるこの能力に問題が生じると、**Barker** 仮説のメカニズムにも関連すると考えられ、肥満やメタボリックシンドローム発症のトリガーの可能性が示唆される。一方、生後哺乳が始まると、脂肪酸の代謝は、一気に脂質栄養に影響されるようになる。経年的な体脂肪中の脂肪酸分析の過去の報告からもこの事実が証明される。そしてさらに成長して学童期における健康障害のなかで、メタボリックシンドロームを呈する小児においては、すでにインスリン抵抗性と動脈硬化促進性の **small dense LDL** の形成について内臓脂肪蓄積を生じ、*de novo lipogenesis* が重要な役割を演じていることが、知られた。また、逆に内臓脂肪の蓄積に関する減少効果として、近年その抗炎症作用としても知られて来た **DHA** が、成長期の脂質栄養として注目された。【考察と結論】 脂質栄養によりいかにして人の成長と病態がもたらされるかを考察した。明日の新生児未熟児の医療や小児期からのメタボリックシンドロームも視野に入れた脂質栄養学のさらなる進歩が必要である。

S4-2 シンポジウム 患者から学ぶ脂質栄養学 長寿と脂肪組織—百寿者調査の結果から—

慶應義塾大学医学部内科（老年内科）

広瀬信義、新井康通、山村憲、高山美智代、中澤進、

東京都老人総合研究所 権藤恭之、稲垣宏樹、増井幸恵

[目的] 健康長寿の秘訣を知るために健康長寿モデルである百寿者の包括調査を行い健康長寿に寄与する因子を明らかにする。本発表では、アディポカインと長寿の関連について検討する。

[方法] 2000年より2002年にかけて東京23区在住の100歳以上者を対象として調査依頼を行い調査に承諾した302名を対象とした。このうちBMI マッチさせた女性百寿者66名、若年対照群66名においてアディポカイン濃度、血清脂質、アルブミン、CRP、E-selectin、HbA1cを測定した。両群においてそれぞれの比較を行い、ついでアディポカインと他のパラメータの相関関係について調べた。

[結果] 女性百寿者においてはアディポネクチンが有意に高く (20.3 vs 10.8 $\mu\text{g/ml}$, $p<0.01$)、レプチンが有意に低かった (4.7 vs 8.2 ng/ml , $p<0.01$)。ついでアディポカインと他のパラメータの相関関係について調べた。女性百寿者ではアディポネクチンは HbA1c ($r=-0.303$) , Log CRP ($r=-0.281$) , E-selectin ($r=-0.330$) , HDL-c ($r=0.289$) と有意の相関を示した ($p<0.05$)。若年対照群ではアディポネクチンは HDL-c ($r=0.383$) とのみ有意の相関を示した。

[考察] 百寿者では若年対照群に比較してアディポネクチンが有意に高かった。また相関関係から、百寿者においてはアディポネクチンは抗糖尿病、抗炎症、抗動脈硬化作用がある可能性が示唆された。アディポネクチンは小型の脂肪細胞で分泌されるインスリン感受性を高める善玉アディポカインとして知られている。アディポネクチンは人に長寿に寄与している可能性がある。Lypodistrophy や早老症の一種である progeria では脂肪組織の萎縮が起こり若年で死亡することが報告されている。一方メタボリック症候群に代表される肥満ではインスリン感受性を低下させるTNF- α などが分泌されて糖代謝異常をおこし動脈硬化性疾患にかかりやすいと言う報告がある。脂肪組織は寿命になんらかの影響を与える可能性があり、今後長寿科学において脂肪組織の分化増殖の研究が重要であると考えられた。

S4-3 アルツハイマー病と食事栄養 —多価不飽和脂肪酸バランスの位置づけ—

自治医科大学附属大宮医療センター 神経内科
大塚 美恵子

【目的】われわれは AD 患者の食習慣に注目し多価不飽和脂肪酸(PUFA)バランスを含めた摂取栄養素の特徴、また摂取エネルギーと糖・脂質代謝の関連を解析した。さらに栄養介入の認知機能改善効果についても調査検討した。

【対象・方法】AD 患者 43 例で食行動と摂取栄養素調査を行い健常対象 218 例と比較した。また、AD 患者 128 例で血清脂質分析と 75gOGTT により耐糖能、高インスリン血症の解析を行い、摂取エネルギーと糖・脂質代謝の関係を調査した。栄養介入は AD 患者 64 例 (71.0±9.2 歳) に行い、栄養状態の特徴に応じて食行動の是正と魚を週 6 回以上摂取すること、また野菜・果物の必要摂取量が保たれるよう指導した。栄養介入前と 1 年後に血清ビタミン B6、B12、葉酸、ホモシステイン値測定、赤血球膜脂質分析、75gOGTT を施行し変化を比較した。

【結果】AD 患者の食行動の特徴は偏食・小食・過食など種々あったが約 20%は適正であった。明らかになった問題点は菓子類など糖分過剰摂取と野菜・果物など抗酸化ビタミン摂取不足であった。また、肉の摂取によって飽和脂肪酸、n-6 系 PUFA 過剰に傾く例は少なかった。AD128 例のうち 121 例(94.5%)がエネルギー摂取過剰で、糖尿病を示さない高インスリン血症が 41 例(32%)と健常対象より有意に高かった。しかし体格指数(BMI)25 を越える肥満は少なく、健常対象と有意差はなかった。栄養介入によって認知機能を正常化させることは困難だったが、栄養指導に対して遵守良好群は 30 ヶ月までは認知機能を維持した。介入 1 年後の赤血球膜脂質分析では DHA、EPA の増加が認められたが、血清ビタミン B6、B12 の増加のみならずホモシステイン値も上昇していた。

【考察】AD 患者の食行動異常の評価はまだ適切なものではなく、認知機能維持には過食や小食を是正し、菓子類過剰摂取是正と抗酸化ビタミンを充分摂取することが重要であり、魚・肉もバランスよく摂取することが必要であった。血液データの変動は認知機能の変化とは必ずしも相関するものではなかった。

【結論】アルツハイマー病(AD)の発症に関連する脂質に関して、魚に含まれる n-3 系 PUFA は防御因子であるため摂取不足はよくないが、肉の摂取によって必ずしも飽和脂肪酸、n-6 系 PUFA 過剰には繋がらず、良質な蛋白源であるため肉の摂取も必要と考えられた。

S4-4

シンポジウム「患者から学ぶ脂質栄養学」

3. 冠動脈疾患の日常臨床と脂質栄養管理

榊原記念病院 住吉徹哉

これまで提唱されている動脈硬化の危険因子のうちでも、冠動脈病変の進行や虚血性心イベントの発症に最も重要な因子とされているのが高 LDL コレステロール血症を始めとする脂質異常症であることは、多くの疫学的調査や大規模臨床試験の結果が示すところである。日本動脈硬化学会より発表された「2007年版動脈硬化性疾患予防ガイドライン」でも、高 LDL コレステロール血症は冠動脈疾患の重要な危険因子であり、LDL コレステロール値の上昇とともに冠動脈疾患の発症率が高くなることを改めて強調している。従来わが国の冠動脈疾患による死亡率は欧米諸国と比べて極めて低く、その長期予後は良好であるとされてきた。しかし米国国民健康栄養調査および厚生労働省循環器疾患基礎調査によると、米国民の総コレステロール平均値が経年的に低下しているのに対して、わが国のそれは漸増し 2000 年には男女ともに米国とほぼ同等の値を示すまでに到っている。既に本邦の若年者において急性心筋梗塞の発症に増加傾向がみられる現状とあわせると、今後は冠動脈疾患の診療における脂質管理の重要性がさらに増すことは確実である。

近年、わが国でも質の高い疫学調査や大規模な臨床介入試験が行われ、その結果から得られたエビデンスの蓄積によって、日本人向けの脂質管理の目標値がガイドラインとして明確に示されるようになった。また強力な安全性の高い高脂血症治療薬の出現により、設定された目標値の達成は以前に比べて容易になっている。心血管イベントの発生率を減少させ長期予後を改善するという脂質管理の最終目標に向かうために次に必要なことは、果たして実地診療で医療者側の意図するとおりに受療者が理解し、納得してその行動変容に結びつけられているかどうかの確認である。

本シンポジウムの講演では、冠動脈疾患の日常診療でこれまでに“患者さんから学んだ”いくつかの問題点をあげながら、脂質栄養管理上の課題を議論したい。

S4-5 待機的PTCA患者における心臓カテーテルに伴う血清脂質の経時的変化に関する検討

島田俊夫、中沢芳夫*、梅野哲弘*、前田篤慶*、佐藤秀俊、坂根健志、菅森峰、高橋伸之、公受伸之、村上陽、吉富裕之小谷暢啓、徳丸睦、國沢良嗣、安達和子、伊藤早希、石橋豊、橋本道男** 島根大学医学部附属病院循環器内科、同医学部環境生理学**、江津済生会総合病院*

〔背景〕脂質代謝に関して、最近ではメタボリック症候群の視点から冠動脈硬化症に結びつけられる傾向が強い。その中でも中性脂肪の動脈硬化への関与が注目されている。本研究では待機的PTCA患者における心臓カテーテルに伴って起こる経時的脂質変化について検討を行った。

〔目的〕通常は3000~5000単位のヘパリンを静脈内に投与後に心臓カテーテルを行う。このヘパリンの脂質代謝に及ぼす影響を利用し、冠動脈疾患患者での脂質代謝の変化を検討する。

〔対象・方法〕連続する36名の待機的PTCA患者に治療のためにPTCAを行う際に患者の同意を得た後に心カテ前（空腹時）、心カテ終了直後、心カテ翌朝に血清脂質（総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール）、血漿BNP、血清NT-proBNP、心筋トロポニンT、CK、血糖、肝機能、腎機能を検査した。

〔結果〕データは全て（心カテ前（空腹時）、心カテ終了直後、心カテ翌朝）の順序で記載する。BNP (48.9, 32.3, 66.9pg/ml), NT-proBNP (244.6, 169.3, 371.6pg/ml), 心筋トロポニンT (0.026, 0.021, 0.204ng/ml), CK (66.0, 59.0, 130.6IU), GOT (22.3, 21.6, 49.0IU), GPT (12.6, 13.9, 11.1IU), LDH (182.4, 249.3, 167.8IU), γ GTP (46.2, 39.8, 49.0IU), Tcho (182.5, 149.5, 180.9mg/dl), TG (96.7, 35.0, 101.9mg/dl), HDL-cho (40.3, 35.7, 40.0mg/dl), LDL-cho (118.0, 105.8, 117.6mg/dl), BS (93.0, 95.9, 101.5mg/dl), 年齢は平均74歳で男性/女性は26/10であった。一元配置反復分散分析を行い心筋トロポニンTがPTCA翌朝に有意に上昇していた。また、中性脂肪、総コレステロールがヘパリン投与後の心カテ終了時の血清で有意に低下していた ($p < 0.001$)。HDL-choは3群間に有意差は認めなかった。

〔結語〕待機的PTCAにともない軽度の心筋傷害または梗塞が発生していることが心筋トロポニンTの上昇から推測された。また、ヘパリン投与後の血清で中性脂肪が顕著に低下し、翌朝に回復していることからリポプロテインリパーゼのヘパリンによる活性の上昇が心カテ中の中性脂肪の代謝を促進していると推測する。健常者と心筋梗塞の比較並びに重症度との関連を明らかにすることが今後必要であると推測される。

パネル1 **n-6系脂肪酸の必須性と過剰症** **—特にアラキドン酸の必須性について—**

サントリー（株）健康科学研究所
 木曾良信

アラキドン酸は必須脂肪酸であり、細胞膜の構造や機能の維持に不可欠である。アラキドン酸は未熟児の成長になくってはならない脂肪酸であることはわかっていたが、最近では特に乳児の脳の発達に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。さらに、老齢ラットの脳でアラキドン酸が低下しており、それがアラキドン酸を強化した食餌を与えることにより改善すること、それに伴い老齢ラットで低下した記憶力が改善できることが報告され、高齢者の脳機能改善に有効である可能性が示唆された。

アラキドン酸含有油脂を2ヶ月間摂取させた老齢ラット、対照飼料を摂取させた老齢ラット、若齢ラットに分けて、それぞれの記憶力に対するアラキドン酸含有油脂の効果を、モリス型水迷路試験を用いて調べた。アラキドン酸含有油脂を2ヶ月間摂取した老齢ラットの場所記憶力は、若齢ラットより劣ったが、対照飼料を摂取させた老齢ラットの記憶力より改善された。

ヒトでの有効性に関する試験は脳波事象関連電位 P300 の応答を調べることにより評価した。すなわち、2種類の音（高音・低音）をランダムに聞かせた際に、たまにしか出てこない高音（20%）を聞いたときにボタンを押すという課題を与え、実際に音を鳴らしてから約300ミリ秒後に認められる脳波の特徴的なピーク（P300）までの時間と振幅を算出した。この時間は加齢とともに延長し、その振幅も縮小することが知られている。健康な高年被験者20名に対して、アラキドン酸含有油脂（アラキドン酸240mg相当量）あるいはプラセボを毎日1回、1ヶ月間摂取させた。摂取前後のP300を測定して比較した。その結果、アラキドン酸含有油脂の摂取後は、摂取前と比較して、P300応答までの時間が短縮され、振幅は大きくなることが確認された。このことから、アラキドン酸は高年者の認知応答を改善することが確認された。

なお、アラキドン酸摂取に関する安全性についても報告されており、健康な成人男性が食事由来のアラキドン酸（210mg/日）の他に1500mg/日を50日間経口摂取したが副作用は認められていない。

アラキドン酸が乳児や高齢者にとって必須だからといってそればかりを摂取するのは好ましくない。生体内にはそれぞれの臓器でアラキドン酸とDHAの最適バランスが存在すると考えられ、不足している場合にはDHAとともに補う必要がある。

パネル2 アラキドン酸サプリメントの危険性

金城学院大学薬学部、「脂質栄養」オープン・リサーチ・センター
奥山 治 美

“加齢等に伴い神経細胞が減り、ARA、DHA も減る、よってこれらを補給するのが良い”、という論拠で、現在の ARA 摂取量を倍増させるようなサプリメントがあらわれた。これらの補給で神経細胞が増える(維持される)という証明はない。逆に、その危険性を示す多くの証拠がある。

アラキドン酸の必須性とアラキドン酸カスケードの亢進に起因する疾患

リノール酸は必須であり、これ由来の ARA から作られる生理活性物質の作用が、その必須性の主な基盤である。脳における ARA と DHA の重要性については広く認められている。ところが ARA 酸カスケードの亢進が多種の癌、アレルギー炎症性疾患(肺炎気管支炎、潰瘍性大腸疾患・クローン病、アトピー性疾患・喘息・花粉症)、動脈硬化性疾患のほか、うつ病・神経症など、増えつつある多くの疾患の原因になっていることが、基礎的、臨床的に明らかにされてきた。ARA カスケードを抑える薬が多くの疾患に使われている。

ARA/DHA(n-6/n-3)の比が1であれば安全なのか? n-6系とn-3系の代謝は競合的であるため、各々の摂取量とともにバランスが重要となる。リノール酸と α -リノレン酸の量が多量ではなく(3 en%以下)、その比が1であれば健康増進効果が期待できる。しかし ARA は体内で優先的に CoA エステルとなり、効率的にリン脂質に取り込まれる。摂取油脂中の少量の ARA が重要な過剰症を示しているとおもわれる例も少なくない。一方、DHA は長期的にはペルオキシソームを増殖し、ARA カスケードに対する DHA の抑制効果は極めて弱い。ARA/DHA 比が1であれば安全であるとする根拠は見出せない。

インフォームドコンセントと服薬指導 現在の食環境における ARA 過剰摂取の害(上述)を、サプリ摂取者に理解させる必要がある(企業倫理を求める)。医療関係者は、「ARA カスケードを抑える効果をもつ薬と ARA サプリが禁忌である」ことの服薬指導を行う必要がある。

結論 現在の食環境で、ARA 摂取量を2倍にするようなサプリメントはきわめて危険である。

O-1 海産プラズマローゲンによるアルツハイマー型認知症の予防

東北大院・農1、東北大院・医2、島根大・医3

○山下慎司1、藤原博典2、仲川清隆1、橋本道男3、紫藤治3、荒井啓行2、宮澤陽夫1

【はじめに】 高齢社会の中にあり、老人性認知症の罹患者が増加し社会的問題となっている。老人性認知症のひとつであるアルツハイマー型認知症に至っては、その予防策すら見出せていない。そのため、アルツハイマー型認知症の予防と治療法の確立は急務となっている。とくに、食品成分の機能性を生かした認知症の進展予防については社会から大きな期待が寄せられている。

ヒトのアルツハイマー型認知症者の脳では、ビニルエーテル型リン脂質であるプラズマローゲン濃度の減少が知られている。しかし、プラズマローゲンの脳神経細胞に対する生理作用は全く解明されていない。そこで本研究では、予備実験で効果の高かった海産プラズマローゲンがアルツハイマーモデル動物の行動に与える影響を明らかにしようとした。

【方法・結果】 アルツハイマー型認知症の原因のひとつであるアミロイドβをラット脳室内へ持続的に注入を行うアルツハイマーモデルラットを製作した。このモデルラットを用い、海産プラズマローゲンの経口投与と空間認識試験を行った。海産物由来プラズマローゲンの経口投与はモデルラットの空間認知障害を有意に改善することを明らかにした。つぎに、上記実験の空間認知障害の改善に対する海産プラズマローゲンの作用機構を明らかにするために、プラズマローゲンとアミロイドβを用いたin vitro系での実験を行った。アミロイドβは凝集することで神経毒性を示し、神経細胞を死に至らしめることがわかっている。実験の結果、プラズマローゲン、とくに分子内グリセロール骨格の2位にドコサヘキサエン酸（DHA）を有するプラズマローゲン分子種に強いアミロイドβ凝集抑制および凝集物分解作用があることが明らかになった。また、これはこのプラズマローゲン分子種に特異的な活性であり、グリセロール骨格の2位にDHAを有するほかのグリセロリン脂質では凝集抑制も凝集物分解作用も示さなかった。

O-2 抗酸化リン脂質 plasmalogen のリンパ吸収

○渡辺雄大¹⁾、西向めぐみ²⁾、松本 恵²⁾、山崎裕也³⁾、根津 亨³⁾、前場良太⁴⁾、原 博¹⁾
¹⁾北大院農、²⁾北大創成、³⁾(株)ADEKA、⁴⁾帝京大医

【目的】 plasmalogen は生物界に広く存在するリン脂質のサブクラスで、グリセロールの一位にビニルエーテル基を持つことで抗酸化能を有することが知られているが、その吸収・生理作用には不明な点が多くある。これまでに、牛脳及びヒトデから抽出した plasmalogen を含有するリン脂質をラットに投与し、plasmalogen がリンパ中に吸収されることを明らかにした。本研究では、plasmalogen を多く含む牛心臓と豚脳からコリン型およびエタノールアミン型リン脂質を精製、ラットに投与し、両クラスの plasmalogen リンパ吸収を調べた。また、中性脂質と混合投与することで、plasmalogen の吸収を上昇させることが出来るかを検討した。

【方法】 十二指腸と胸管に、脂質投与用とリンパ液採取用カテーテルを留置した Wistar-ST 系雄ラット(12 週令)を、glucose-saline 経腸投与下で一晩回復させ、脂質をそれぞれ 10% エマルジョンの形で 1.0 ml 経腸投与した。脂質の組成は、コリン型リン脂質(plasmalogen 59% 含有)、エタノールアミン型リン脂質(plasmalogen 54% 含有) 100% のものと、それぞれを 3 倍量の大豆油と混合したものを用意した。投与開始から 4 時間、経時的に胸管リンパ液を全量採取した。plasmalogen はリンパ液からリン脂質を抽出後、ヨード法および LC/MS 法による定量分析に、その他の脂質はリンパ液を市販キットによる分析に供した。

【結果・考察】 リンパへの両クラスの plasmalogen 放出量は、それぞれの投与後、顕著に上昇した。しかし、コリン型 plasmalogen 投与の方がその放出量が多かった。中性脂質と混合投与した場合、plasmalogen のリンパ放出ピークが早まり、4 時間までの吸収率はリン脂質調製物 100% に比べ高くなった。しかし、経時変動から 100% 投与では 4 時間目以降も放出が続くと予想されたため、全体の吸収率は同程度になると考えられた。一方、両クラスの plasmalogen のリンパへの吸収率は数% と低かった。投与したリン脂質のほとんどが、腸上皮細胞内で中性脂質に再合成されたことが原因の一つであると考えられた。投与前とリンパ放出後の plasmalogen の脂肪酸組成を含めた LC/MS 法による定量分析の結果より、plasmalogen の脂肪酸が吸収された際にどの脂質に組み込まれるのか等を解析して報告する。

O-3 Peroxisome にて代謝される超長鎖モノ不飽和脂肪酸 摂取と内因性 plasmalogen の変動

○後藤美紀子¹⁾、山崎裕也²⁾、西向めぐみ³⁾、根津亨²⁾、原博¹⁾、前場良太⁴⁾
¹⁾北大院・農、²⁾(株)ADEKA、³⁾北大・創成研、⁴⁾帝京大・医

【目的】 plasmalogen は体内では脳や心臓に多く分布するリン脂質のサブクラスの一つで、グリセロールの 1 位にビニルエーテル結合を持つ。抗酸化性を有することが知られており、高脂血症などメタボリックシンドロームの改善効果が期待できる。我々はこれまで、この plasmalogen の体内合成を促進させる食品成分を探索してきた。今回は、plasmalogen 合成部位の peroxisome に局在し、その合成の最初の段階を触媒する酵素 (dihydroxyacetone phosphate acyltransferase, DHAPAT) の活性を増加させるという報告のある超長鎖モノ不飽和脂肪酸のエルシン酸を多く含む菜種油を摂取させ、体内 plasmalogen 含量への影響を検討した。

【方法】 Wistar/ST 系雄性ラット(6 週齢)を AIN-93G に準じた基本飼料で 5 日間予備飼育した後、基本飼料群、大豆油の一部をエルシン酸含量の高いハイエルシン酸菜種油(49%エルシン酸)に置き換えた 2%菜種油添加群、4%菜種油添加群、6%菜種油添加群の 4 群に分けた。10 日間の試験飼育後に解剖を行い、腹部大動脈血、肝臓、心臓を採取し、plasmalogen を含む各種脂質量を調べた。plasmalogen は脂質抽出後、放射性ヨードを用いた HPLC 法で分析した。その他の脂質に関しては、血清は市販のキットを用い酵素法で、肝臓と心臓は脂質抽出後、イアトロスキヤンで測定した。

【結果・考察】 血清の plasmalogen 量は、ハイエルシン酸菜種油摂取量依存的に上昇し、4%または 6%菜種油添加群では基本飼料群に比べ有意に増加した。増加した plasmalogen 中のコリン型、エタノールアミン型の比に差は無かった。同様に血清中リン脂質量もエルシン酸摂取で増加した。また、心臓の plasmalogen 量もエルシン酸摂取により増加した。しかし、肝臓での plasmalogen 量の増加は見られなかった。なお、エルシン酸摂取による成長阻害、心臓障害は認められなかった。

以上より、エルシン酸は peroxisome における plasmalogen 合成を促進し、plasmalogen 体内合成を増加させることが示唆された。

O-4 n-3系脂肪酸欠乏マウスの不安行動について

湧永製薬株式会社 ヘルスケア研究所

○ 原馬 明子, 守口 徹

【目的】 n-3系脂肪酸であるドコサヘキサエン酸(DHA)は, 神経系組織に多く分布しており, 特に脳機能に対して重要な役割を果たしている。これまで我々は, n-3系脂肪酸欠乏動物を用いて学習機能と脳内 DHA濃度との間に正の相関のあることを報告してきた。今回, 脳高次機能の中の情動行動に着目し, 新奇環境による摂食抑制試験(NSF, Novelty Suppressed Feeding paradigm)を用いて, n-3系脂肪酸欠乏飼料または含有飼料で飼育・繁殖したマウスの不安レベルの差異について検討した。

【方法】 動物は, n-3系脂肪酸欠乏飼料(Def) または含有飼料(Adq) で飼育・繁殖した母獣の異なる第2世代 ICR 系雄性マウス10-15匹を 1群として, 5匹ごとのグループまたは個別の飼育を3週間行った後に NSF を実施した。試験は, 床敷きを入れた50×50×20cm のアクリル容器の中央に飼料を固定した装置を用いた。試験前日より絶食したマウスを装置の角に置き, 測定開始から飼料を最初に認識するまでの時間や摂食するまでの時間, 摂食できた個体数等を測定した。試験時間は, 最長10分間とし, 終了後, 脳と血漿を採取して脂肪酸組成を測定した。

【結果・考察】 測定開始から飼料を最初に認識するまでの時間には各群間に著差は観察されなかった。NSF の一般的な測定時間である 5 分間での飼料を摂食した個体の割合は, Adq のグループ飼育群が 92%であったのに対し, 個別飼育群は 46%, Def のグループ飼育群は 33%, 個別飼育群は 30%と有意に低値を示した。また, 測定時間を 10 分間まで延長して観察すると, Adq の個別飼育群は77%, Def のグループ飼育群は67%まで上昇して Adq のグループ飼育群の値に近づいたが, Def の個別飼育群は低値のままであった。これらの結果より, n-3系脂肪酸欠乏動物の不安レベルは高く, 個別飼育等によって不安因子はさらに増強されることが示唆された。

0-5 母体の必須脂肪酸摂取比率が仔の1型糖尿病発症に与える影響

¹⁾ 島根県立大学短期大学部、²⁾ 長崎大学医学部、³⁾ 武庫川女子大学薬学部
⁴⁾ 島根大学医学部環境生理学、⁵⁾ 島根大学医学部解剖学
 ○ 籠橋有紀子¹⁾、武部恵美¹⁾、石倉日南子¹⁾、足立美穂¹⁾、阿比留教生²⁾
 古林正和²⁾、森山賢治³⁾、橋本道男⁴⁾、紫藤治⁴⁾、大谷浩⁵⁾

【はじめに】必須脂肪酸の摂取において各国の推奨量には差異があり、また、ヒト1型糖尿病発症に対する影響についての詳細も不明である。我々は、1型糖尿病の発症に関わる環境因子の一つとして考えられている出生前後の母体環境の中で、胎盤や母乳を介して母子間を移行する栄養成分に着目し、1型糖尿病モデル動物である non obese diabetic (NOD) マウス母獣に異なる2種類の必須脂肪酸比率の餌を摂取させ、出生前後に摂取する必須脂肪酸比率が仔の1型糖尿病発症に及ぼす影響について比較検討した。

【方法】必須脂肪酸比率の高い欧米型食餌 (n-6/n-3=14.5) と低い日本型食餌 (n-6/n-3=3.0) を作成して、妊娠前の糖尿病未発症の NOD マウスに摂取させ、交配した。出産時および離乳時に食餌を変更して、計8群の実験群を設定し、NOD マウスの病態に対する各ライフステージに摂取する必須脂肪酸比率の影響を下記の項目を行い検討した。1. 母乳および仔の血漿および血球膜脂肪酸比率の測定。2. 膵島の数および膵島炎の発症時期と進行度の解析。3. 顕性糖尿病発症率の検討。4. 血清中インスリン自己抗体 (IAA) の測定。

【結果・考察】1. 母乳中の脂肪酸は、食餌とほぼ同様の脂肪酸比率を示し、仔の血球膜脂肪酸比率も食餌中の比率と摂取期間を反映して変化した。2. 生後6および12週齢における膵島炎は、胎児期・乳幼児期に欧米型食餌を与えた群では誘導され、日本型食餌群では抑制されることが示唆された。3. 顕性糖尿病の発症率は、出生前後を通じて欧米型食餌を摂取した群では高く、低い群は有意に低下した。また、各ライフステージの中でも、胎児期に摂取する必須脂肪酸比率がより強く発症に影響することが示唆された。4. IAA は、胎児期および新生児・乳児期に欧米型食餌を摂取した群で、生後早期に有意に出現した。以上より、胎盤や母乳を介して摂取する必須脂肪酸比率が低い群は、生後早期の糖尿病発症マーカーの出現が抑制され、膵島炎および顕性糖尿病発症が抑制され、高い群は抑制されなかった。

【結論】胎盤や母乳を介して摂取する必須脂肪酸比率が、1型糖尿病の発症に影響する可能性が示唆された。

O-6 EPAによるアポトーシス誘導機構の解析

北里大学薬学部

○中川靖一、幸村知子、中村智香

【目的】エイコサペンタエン酸(EPA)によるアポトーシスの誘導機構について検討した。

【方法】細胞はラット好塩基球ガン細胞 (RBL2H3 細胞) およびミトコンドリアにリン脂質ヒドロペルオキシドを消去するIV型グルタチオンペルオキシダーゼ (PHGPx)を高発現した RBL2H3 細胞 (M15 細胞) を用いた。アポトーシスはDNAの断片化、細胞死はLDHの放出で測定した。ヒドロペルオキシド量はジヒドロローダミン、 Ca^{2+} 濃度はフルオロ 3 の蛍光試薬を用い、それぞれの蛍光量を測定した。

【結果】EPAはミトコンドリアからアポトーシス誘導因子(AIF)を放出し、アポトーシスを誘導した。EPAの処理により、細胞内及びミトコンドリア内の Ca^{2+} 濃度がアポトーシス初期に著しく上昇し、続いてミトコンドリア内のヒドロペルオキシドレベルが増加した。ミトコンドリアへの Ca^{2+} 流入阻害剤でアポトーシス、ヒドロペルオキシドの生成は抑制された。ミトコンドリア内のPHGPxを高発現したM15細胞では Ca^{2+} のミトコンドリアへの流入には影響しなかったが、ヒドロペルオキシドの生成、アポトーシスは強く抑制された。

【考察】EPAによるアポトーシスの誘導にはミトコンドリアの Ca^{2+} の上昇は初期反応として不可欠である。ミトコンドリアに流入した Ca^{2+} はヒドロペルオキシドを生成し、AIFをミトコンドリアから放出し、アポトーシスを誘導するものと考えられた。PHGPxを高発現することによりアポトーシスが抑制されることから、ヒドロペルオキシドはPHGPxの基質であるリン脂質ヒドロペルオキシドであり、その生成がアポトーシスを引き起こすものと考えられた。

【結論】EPAはミトコンドリア内の Ca^{2+} 濃度を上昇させ、リン脂質ヒドロペルオキシドを生成し、アポトーシスを誘導する。

0-7 スフィンゴリエリン強化乳が極低出生体重児の精神運動発達に及ぼす影響の検討

順天堂大学医学部小児科

田中恭子 今紀子 吉川尚美 北村知宏 久田研 東海林宏道 篠原公一
奥村彰久 清水俊明

【背景】

リン脂質であるスフィンゴリエリン(SM)は髄鞘形成促進作用を有し、母乳中にも豊富に含まれている。他方、生後早期の栄養が後の発達に重要な影響を及ぼすことが知られている。また極低出生体重(VLBW)児において、SMの経口摂取が児の精神運動発達にどのような役割を演じているかは不明である。

【目的】

生後早期のSM強化乳の哺乳により、VLBW児の精神運動発達がどのような影響を受けるかを検討することを目的に本研究を行った。

【方法】

18例のVLBW児(平均在胎週数30.3週、平均出生体重1107g)をSM強化乳哺乳群9例と、対照群9例に分け、生直後、生後2, 4, 6, 8週に血漿リン脂質および赤血球膜脂肪酸組成分析を行った。また発達評価として修正3および6ヶ月にFagan試験(視覚再認記憶)と視覚誘発電位(VEP)検査を施行し、さらにBayley発達検査(精神発達、運動発達、行動情緒発達)を修正6ヶ月で行った。哺乳は母乳を優先し、不足分をSM強化乳(総リン脂質中SM20%)または対照乳(SM13%)で補充した。

【結果】

両群間で合併症の有無、体重増加率、母乳補乳率、およびドコサヘキサエン酸(DHA)、アラキドン酸(AA)の赤血球膜脂肪酸組成分析の結果には有意差は認めなかった。他方SM強化乳群では、生後4週と6週の血漿SM濃度が、対照群に比し有意に($p < 0.01$)高値を示した。また修正6ヶ月時のBayley検査による行動情緒評価およびFagan試験においてSM強化乳群で対照群に比し有意に($p < 0.05$)高値を示した。さらにVEP検査では、SM強化乳群のみで修正6ヶ月において3ヶ月に比し有意($p < 0.05$)な潜時の短縮を認めた。

【考察】

SM強化乳の投与は、SM濃度の上昇による髄鞘形成促進を介し、VLBW児の精神運動発達の向上に関与している可能性が示唆された。特に行動情緒面の発達は後の軽度発達障害との関連性から重要な所見と考えられ、更なる長期フォローアップが必要と思われた。

O-8 極低出生体重児における赤血球膜脂肪酸組成の経時的変化

順天堂大学医学部小児科

○東海林宏道、久田研、李翼、鈴木光幸、吉川尚美、田中恭子、篠原公一、清水俊明

明治乳業食機能科学研究所栄養研究部 菅野貴浩

【目的】n-3系多価不飽和脂肪酸(PUFA)であるドコサヘキサエン酸(DHA)、n-6系 PUFA であるアラキドン酸(AA)は中枢神経細胞を含む細胞膜に不可欠な成分であり、特に DHA 摂取は認知発達に影響を及ぼすことから、母体から胎児への移行が不十分な早産児ではその重要性が高い。一方、子宮内胎児発育遅延(IUGR)児では将来の認知、行動、発達障害を認める割合が高いことが知られ、出生前後の栄養状態との関連性が注目されている。そこで、IUGRを伴う極低出生体重児(出生体重1500g未満)の脂肪酸組成を分析し、IUGRを伴わない児と比較検討した。

【方法】当院にて出生した極低出生体重児のうち IUGR 児 10 例(平均在胎週数 30.2 週、出生体重 907.6g)、非 IUGR 児 12 例(平均在胎週数 29.4 週、出生体重 1223.8g)、を対象とし、出生時より生後 8 週まで 2 週間ごとの赤血球膜脂肪酸組成をガスクロマトグラフィー法により測定した。

【結果】生後 8 週の AA 値(%/Wt)は、両群ともに出生時に比べ有意に低下していたが、いずれのポイントにおいても両群間に有意差を認めなかった。DHA 値は、非 IUGR 群において出生時と生後 8 週の間有意差を認めなかったが、IUGR 群では生後 8 週の DHA 値が出生時と比べ有意に低く、非 IUGR 群との間にも有意差を認めた。n-3/n-6 比についても生後 8 週において、IUGR 群で出生時と比べ有意に低値であり非 IUGR 群との間に有意差を認めた。AA/DHA 比は、両群ともに経過中有意な変化を認めなかった。

【結語】IUGRを伴う極低出生体重児では伴わない群に比べ出生後、n-3系 PUFA、特に DHA の低下が顕著となるため、その補充が必要であると考えられた。IUGR 児における DHA レベルの低下がその後の認知発達障害の一因である可能性が示唆された。

0-9 血液透析患者の脂質摂取状況と 脂質摂取量の検討

佐藤循環器科内科 栄養科

○森山幸枝、粉原恵、太田喜子、田吹恵理子、佐藤譲

【目的】近年、血液透析患者の動脈硬化に関連した心血管疾患が問題となっている。血液透析患者の食事療法は塩分制限と安定したエネルギー摂取が重要であり、たんぱく質制限により炭水化物、脂質からのエネルギーの確保が求められる。しかし長期に渡る脂質の過剰摂取は動脈硬化性疾患の危険因子でありその脂質内容も考慮しなければならない。今回、透析患者の脂質摂取状況とその脂肪酸内容を把握し、腎疾患の食事療法ガイドライン（以下ガイドライン）また日本人の食事摂取基準 2005 年版（以下 JD2005）と比較し脂質摂取管理について検討した。

【対象】2 日間の食事記録の協力が得られた当院外来血液透析患者 125 名（男性 76 名、女性 49 名）。

【方法】食事記録と聞き取り調査から各栄養素摂取量、脂肪酸組成を算出しその平均値を用いた。

【結果】ガイドラインに基づく個々の指示栄養素量に対する充足率はエネルギー 89.6%、脂質 104.0%、炭水化物 80.4%。エネルギー配分比率は炭水化物 58.3%、脂質 25.2%、脂肪酸組成は飽和脂肪酸 (S) : 一価不飽和脂肪酸 (M) : 多価不飽和脂肪酸 (P) 1 : 1.5 : 1 であり推奨する各栄養素配分（炭水化物 55%、脂質 25%、S:M:P1 : 1.5 : 1）にほぼ準じていた。JD2005 各脂肪酸摂取基準との比較では飽和脂肪酸および n - 6 系脂肪酸（%エネルギー比）は 6.2%（4.5%以上 7.0%未満）、4.7%（10%未満）と目標量上限内であったが n - 3 系脂肪酸は 1.9g（男性 2.9 g、女性 2.5g 以上）で目標量下限を満たせていなかった。また n - 6 / n - 3 は 5.0、総脂質量に対する各摂取脂質比率は動物性 35.6%、植物性 55.8%、魚性 8.8%であった。

【結論】栄養素配分からは問題ないが脂質内容からみると動物性、植物性（特に調合油）脂質摂取が多く抗動脈硬化作用をもつ魚由来の n - 3 系脂質摂取が少ない。n - 3 系の豊富な魚類摂取（60 ~ 70 g）と n - 6 系を多く含む調合油の適量摂取（20 ~ 24g）、脂質量の適正化を図った際に不足するエネルギーを炭水化物でしっかり確保するよう指導する必要がある。

O-10 高齢者の知的機能に及ぼすDHA含有ヨーグルト摂取の影響：特別養護老人ホームにおける6ヶ月の試験結果

女子栄養大学¹、食品総合研究所²、睦沢園³、森川病院⁴、(株)ノーベル⁵
○鈴木平光¹、樋口智之¹、西塔正孝¹、白井展也²、土橋裕美子³、森川洋一⁴
川島 勝⁵、田村 豊⁵

【目的】 我国は5人に1人が65歳以上の高齢社会であり、この傾向は益々進行することが予測されている。この人口の高齢化に伴い、知的機能が低下した高齢者(認知症患者)が急増しつつある。演者らは、高齢者では、DHAを含有する魚油を約3g、6ヶ月間摂取することで、認知機能が維持改善することを報告している(World Rev. Nutr. Diet., 2001, 88, 68-71)。また、本学会第15回大会(2006年)において、魚油及び緑茶抽出物を含む種々の加工食品を6ヶ月間摂取することにより、高齢者の知的機能が改善傾向を示すことを報告している(脂質栄養学、15巻2号、160頁)。そこで、今回は魚油を用いてDHAを強化したヨーグルトを摂取したときの高齢者の知的機能に及ぼす影響を知るために本研究を行った。

【方法】 前回と同様に、特別養護老人ホームとして社会福祉法人恵洋会「睦沢園」を選定し、本試験に参加する高齢者を募集した後、同意書を得、倫理委員会で承認を得た。魚油添加によるDHA含有ヨーグルト摂取(以下DHAヨーグルト)群の者には、1日当り100gのDHAヨーグルト(DHAを0.6g含有)を6ヶ月間与えた。また、プラセボ群の者には、魚油の代わりにサフラワー油を含むヨーグルトを同様に与えた。これらのヨーグルトは(株)ノーベルにて製造し、睦沢園に供給された。被験者においては、摂取前、3ヶ月後、6ヶ月後に改訂長谷川式簡易知能評価スケールを用いた検査を行うと同時に採血し血漿を得た。なお、本研究は二重盲検法により実施した。

【結果】 上記の簡易知能評価スケールを用いた検査では、6ヶ月目において、摂取前に比べDHAヨーグルト群は18名中9名の者で点数が増加したが、プラセボ群は18名中4名のみが増加した。また、DHAヨーグルト群では5名、プラセボ群では11名の点数が減少した。さらに、点数の変動を検討したところ、6ヶ月目には試験群で 0.88 ± 0.82 、プラセボ群で -1.94 ± 0.97 となり、DHAヨーグルト群の方がプラセボ群に比べ有意に高かった($P < 0.05$)。このとき、DHAヨーグルト群ではプラセボ群に比べ、特に、見当識、単語の復唱や遅延再生機能に関する点数が高かった。また、プラセボ群に比べDHAヨーグルト群では血漿中性脂肪濃度の低下傾向が認められた。

O-11 海蛇油、緑茶抽出物、または共役リノール酸の摂取がマウスの遊泳持久力に及ぼす影響の比較

東京農工大学大学院¹⁾、農研機構食品総合研究所²⁾、女子栄養大学³⁾、富士製薬株式会社⁴⁾

○張貴華¹⁾、白井展也²⁾、鈴木平光³⁾、清水永二⁴⁾

[目的] エラブ海蛇(*Laticauda semifasciata*)は西太平洋に広く分布し、その油には滋養強壮性があることが経験的に知られている。前回の本学会において、我々はエラブ海蛇油の摂取が若齢マウスの遊泳持久力を改善することを報告した。本研究では、海蛇油と同様に遊泳持久力を向上することが報告されている緑茶抽出物(GTE)または共役リノール酸(CLA)を摂取させ、マウスの遊泳持久力に及ぼす影響を海蛇油と比較した。

[方法] 1%海蛇油、0.2%GTE、0.5%CLAを含む3種類の飼料及び無添加の対照飼料(ラード)を調製し、22週齢の雄性 Crlj:CD-1(ICR)マウスに各飼料を16週間与えた。遊泳持久力は4週間おきに、マウスの尾部に体重の2%に相当するおもりを付加し、23°C、水深25cmの水槽中にマウスを泳がすことで測定した。16週目の最終の遊泳実験後、マウスを実験飼料で3日間飼育してから、1%のおもりを付加して5分間遊泳させた後、頸椎脱臼法で屠殺した。その後速やかに後大静脈より血液、肝臓及び大腿骨格筋を採取して、血漿中のグルコース、遊離脂肪酸、乳酸濃度を、肝臓中のグリコーゲン含量を、そして骨格筋中のグリコーゲン、乳酸含量を測定した。

[結果] 海蛇油群の最終体重はCLA群より有意に重く、ラード群と差がなかった。16週目の遊泳時間は、海蛇油群でラード及びGTE群より増加する傾向が認められ、CLA群より有意に増加した。CLA群の遊泳時間は他の3群より有意に低かった。海蛇油群の血中及び骨格筋中の乳酸含量はラード及びCLA群より有意に低く、GTE群よりも低い傾向にあった。海蛇油群の血漿のグルコース及び骨格筋、肝臓中のグリコーゲン含量はラード群及びGTE群と有意差がなかったが、CLA群と比べて筋肉のグリコーゲンの含量は、有意に高かった。海蛇油及びCLA群のNEFAの濃度はラード及びGTE群より有意に低かった。

[考察] 海蛇油の摂取はGTE及びCLAの摂取より優れた持久力の増加効果があると考えられた。その増加効果には運動中の乳酸の蓄積低下が関係していると推察された。また、CLA群の持久力の低下には、体重の低下が関係していると考えられた。

[結論] 海蛇油の摂取はGTE及びCLAの摂取よりもマウスの遊泳持久力を改善すると考えられた。

O-12 カツオ卵巣油が自発走運動負荷ラットの血漿中 ストレス成分に及ぼす影響

静岡県工業技術研究所 ○大川勝正、望月一男、志田英士、鈴木敏博、
鈴木敏博 株式会社マルハチ村松 大場知子、松本透、保苺義則、橋
詰昌幸 静岡県立大学食品栄養科学部 横越英彦

【目的】 これまでの我々の実験で、カツオ卵巣油が急性ストレス負荷ラットにおいてストレスホルモンであるコルチコステロン (CORT) の分泌を抑制していることなどがわかっている。一方、走運動や遊泳などの運動トレーニングは、新奇のストレスを負荷した時にラットの副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌を減弱させることが知られている。自発的に走運動をさせたカツオ卵巣油摂取ラットに、急性ストレスを負荷した時、ACTH 分泌や CORT 分泌にどのように影響するかを調べることにした。

【方法】 3週齢の雄性 Wistar 系ラットに、カツオ卵巣油を飼料 (AIN93) 中に 0.9 wt% 混合した飼料を 14 日間摂餌 (試験区, n=6) させた。このとき、ラットは、個別に回転カゴのついたケージで飼育し、自由に走運動させた。飼育終了後のラットは、24 時間絶食した後、27°C、7 時間の水浸拘束ストレスを負荷した。コントロール区 (n=6) の飼料は、コーン油を用いた。ストレス負荷解後に屠殺したラットからは、血漿を採取し、ACTH 濃度及び CORT 濃度を測定した。

【結果】 試験区ラットの体重増加率、走運動量の平均は、コントロールと比べて有意な差が認められなかった。ただし、走運動量の平均は、試験区が高値の傾向を示した。血漿中 ACTH 濃度において、試験区ラットは、コントロールと比べて有意な差が認められなかった。一方、CORT 濃度において、試験区ラットは、コントロールよりも有意に低い値を示した。

【考察及び結論】 今回の試験における CORT の分泌量は、これまで我々が行ってきた試験の結果よりも明らかに低値を示しており、走運動が CORT の分泌を抑制したことを確認できた。また、カツオ卵巣油が、走運動を負荷した条件においても、CORT の分泌を抑制することがわかった。

ストレス反応の視床下部-下垂体-副腎軸において、CORT の分泌は、ACTH により促進される。今回の試験では、ACTH に差が認められないにもかかわらず、試験区において CORT の分泌が抑制された。カツオ卵巣油を摂取した時のストレス反応は、中枢系の影響ばかりでなく、副腎の機能にも起因している可能性があると考えられる。

O-13 女子大生の脂質摂取状況と口腔粘膜の脂肪酸組成

¹京都女子大学家政学部、²岐阜大学工学部

○ 中山 玲子¹、袖長 直子¹、北谷 依子¹、藤吉 美貴¹、
岡崎 佑紀²、吉田 敏²

【目的】若年女性のやせ志向によるダイエットや脂肪エネルギー比 (F 比) の高値が問題となっており、少子・超高齢化社会における次世代への影響も憂慮されている。本研究では、「日本人の食事摂取基準(2005 年版)」の脂質摂取基準(以下「基準」)を基に、女子大生の食事脂質摂取状況を詳細に評価し、口腔粘膜の脂肪酸組成との関連について検討を行った。

【方法と結果】女子大生の調査希望者 (72 名) に対して、同意を得た後、食物摂取頻度調査 (FFQg) 及び脂質栄養に関する補足調査と口腔粘膜の採取を行った。(1) 食事脂質摂取状況：対象の BMI は平均 20.5 ± 2.1 、普通 80.5%、やせ 16.7% であった。摂取エネルギー量は平均 1703 ± 363 kcal、推定エネルギー必要量に対して平均 484 ± 296 kcal 不足であった。FFQ に加えて脂質栄養補足調査により、脂質源となる食品群 (肉類, 魚類, 油脂類等) の種類・部位を特定し、脂肪エネルギー比 (F 比)、FA 摂取状況をより詳細に分析した。F 比は平均 $29.9 \pm 4.1\%$ で、約 43% の者が基準の上限 30% を超えていた。飽和脂肪酸(S) の摂取量は平均 $9.6 \pm 1.8\%$ [目標量 (4.5% 以上 7.0% 未満)] であり、95.8% の者が上限を上回っていた。S 過剰摂取者はいずれも肉類・乳製品・菓子類等の摂取量が多い傾向にあった。n-6 系脂肪酸は全員が目標量 (10% 未満) 内であったが、約 30% の者が目安量 (10g 未満) を上回っていた。n-3 系脂肪酸の目標量 (2.2g 以上) に対し、平均は 1.8g であり、目標量未満の者が約 75% おり、共通して魚類の摂取量が少なかった。(2) 口腔粘膜の脂肪酸分析：24 名の口腔粘膜組織を FTIR (フーリエ変換赤外分析) により測定したメチレン/アミド I 比は 0.14~0.22 に分布し、平均 0.17 ± 0.02 であった。メチルエステル化後 GCMS (ガスクロ質量分析計) による分析の結果、平均 FA 組成は、S (16:0, 18:0)、M (16:1, 18:1) 共に約 40% であった。P は約 20% で、n-6 (18:2, 20:4)、n-3 (20:5, 22:6) はそれぞれ約 18.5%、1.5% であった。現在、口腔粘膜 FA と食事脂質との関連について、検討中である。

【まとめ】女子大生の脂質摂取状況は「基準」と大きく乖離しており、食生活や脂質管理 (特に S や n-3 摂取) に関する栄養教育の必要性が再確認された。また、「基準」策定の科学的根拠が少ないことから、このような根拠の蓄積が今後必要と思われる。

O-14 ドコサヘキサエン酸による神経幹細胞の増殖・分化調節機構の解明

島根大学医学部環境生理学

○片倉賢紀、橋本道男、蒲生修治、奥井俊之、紫藤治

【目的】我々の研究室では以前、ドコサヘキサエン酸 (DHA) が神経幹細胞からニューロンへの分化を促進することを明らかにしている。神経幹細胞の増殖と分化には多くの転写因子が関与し、転写因子の発現のバランスにより増殖と分化が制御されている。本研究では、神経幹細胞のニューロンへの分化促進作用の分子機構を解明するために、神経幹細胞の増殖と分化に関与する転写因子の発現量に対する DHA の影響について検討した。

【方法】ラット胎児 (胎生 14 日) 大脳から神経細胞を回収し、繊維芽細胞成長因子 (bFGF) を含む N2 培地でニューロスフェア法により神経幹細胞を増殖させた。スフェアを分散後、bFGF を含まない培地に DHA を添加し、7 日間培養後、ニューロンマーカー (neuron specific class III beta-tubulin, TuJ1) で染色を行い、神経幹細胞のニューロンへの分化率を計測した。また、神経幹細胞の増殖に及ぼす DHA の影響を検討するために、ニューロスフェアを分散後、培地に DHA の他に分裂細胞標識試薬 (BrdU) を添加し、24 時間後に BrdU 陽性細胞数を計数した。ニューロスフェアを分散後、bFGF を含まない培地に DHA を添加し、6、12、24 及び 96 時間後に細胞を回収し、転写因子 (Hes1、Hes5、NeuroD、neurogenin1 および Mash1) の mRNA 発現量を測定した。

【結果と考察】DHA によって、TuJ1 陽性細胞数の割合が増加した。一方、BrdU の取り込みは減少したことから、DHA は神経幹細胞の増殖を抑制し、分化を促進することが明らかとなった。DHA 添加による転写因子 mRNA 発現量の変化を経時的に測定した結果、神経幹細胞の分化に関与する転写因子 (Mash1、neurogenin1、NeuroD) は、24 時間以内の早い段階でのみ有意な差が認められた。一方、分化を抑制し、増殖に関与する転写因子のうち Hes1 mRNA 発現量は、DHA の添加により 6 時間から有意に減少し、この状態は 4 日目まで持続していた。以上のことから、DHA は Hes1 の発現を抑制することにより転写因子の発現バランスを変化させて、神経幹細胞が分化する方向へ進めると考えられる。

O-15 天然及び食用トチノミ由来のサポニン成分の リパーゼ阻害作用と抗肥満作用

¹鳥取大院・連農、²寿製菓、³島根大・生命工、⁴島根県産技センター
○小川智史^{1,2}、木村英人²、地阪光生^{1,3}、勝部拓矢⁴、横田一成^{1,3}

【目的】 肥満は、生活習慣病を誘発する危険因子であり、近年では、これを予防する食品成分が求められている。本研究では、日本産トチノキ (*Aesculus turbinata* BLUME) 種子であるトチノミ由来のサポニン成分のリパーゼ阻害作用と、マウスに高脂肪食を投与した条件での抗肥満作用を解析する。

【方法】 乾燥した天然のトチノミを木灰で処理して、あく抜きを行い食用のトチノミを得た。天然および食用トチノミを、メタノール抽出し、引き続き DIAION HP-20 と Chromatex ODS のカラムクロマトを行うという手順でサポニン画分を得た。最終的に逆相の ODS カラムをつないだ高速液体クロマトグラフィーにて、エスシン、デアセチルエスシン、デサシルエスシンの各成分を単離した。

消化酵素のリパーゼに対する阻害作用を見る実験では、4-methylumbelliferyl oleate を基質として、単離した各サポニン成分の存在下にブタ膵臓リパーゼと反応させて、生成物の蛍光を測定した。

サポニン画分の抗肥満作用に関する動物実験では、雌性 ICR マウスに、高脂肪食に天然あるいは食用トチノミ由来のサポニン画分を 0.1% もしくは 0.5% になるように添加して 8 週間、給餌した。その間、1 週間毎に体重および摂食量を測定した。また、7 週間目の 2 日間でのマウスの糞便中のトリアシルグリセロール量も測定した。

【結果】 天然および食用トチノミ由来のサポニンの単離成分は、いずれも、膵臓リパーゼに対する有意な阻害活性を示した。天然及び食用のトチノミ由来のサポニン画分は、高脂肪食を摂取したマウスの体重、脂肪組織量、血漿トリアシルグリセロール量の増加を有意に抑制した。食用トチノミ由来のサポニン画分を含む高脂肪食は、マウスの摂食量に影響を与えなかった。一方、栃の実サポニンを含む高脂肪食は、糞便中のトリアシルグリセロールの排泄を有意に増加させた。

【考察】 天然および食用トチノミ由来のサポニン類は、消化酵素のリパーゼを阻害することにより、食餌より摂取したトリアシルグリセロールの分解と吸収を抑え、マウスの体重増加を抑制したと考えられる。

【結論】 食用トチノミ由来のサポニンは、苦味が低減化しているため摂取しやすく、かつ、抗肥満作用を示す有用な機能性食品因子といえる。

O-16 急性心筋梗塞発症時の多価不飽和脂肪酸 n3/n6 バランスは、梗塞発症後予後（特に虚血再発）に強く影響する。

三豊総合病院循環器科 上枝正幸

【目的】我々は、急性心筋梗塞発症時の冠動脈造影所見、冠動脈 CT によるプラーク性状に、総コレステロール、中性脂肪、血糖、HgbA1c などの影響は少なく、むしろ入院時の血中多価不飽和脂肪酸 n3/n6 のバランス、特にアラキドン酸 (AA) とエイコサペンタエン酸 (EPA) ないしドコサヘキサエン酸 (DHA) のバランスが大きく関与することを報告してきた。そして急性心筋梗塞発症時の AA と EPA, DHA のバランスは急性心筋梗塞発症後の心事故発生率に関連している事を報告している。今回、その心事故の中で影響度の強いものが何かを検討した。

【方法】平成 13 年以降当院に入院し、PCI による再還流療法を受けた急性心筋梗塞患者 269 例（平均年齢 69±12 歳）の、入院時古典的冠動脈危険因子 (T.Cho、TG、HDL-C、LDL-C、来院時血糖、尿酸) と多価不飽和脂肪酸 4 分画 (DGLA、AA、EPA、DHA) を測定した。これらの患者の、PCI 後の亜急性期から慢性期にかけての、狭心症再発、再インターベンションないしバイパス手術施行、心不全による再入院、死亡などの心事故発生率を、各危険因子を各々 1/3 ずつの 3 群に分割し、3 群比較で検討した。統計には、Kaplan-Meier 法により心事故発生率の差を、各危険因子同士に相関があるかどうかは、Pearson 法による相関分析を利用して検定した。

【結果および考察】平均 269±494 日（最長 4.8 年）の観察を行った。心筋梗塞後の予後を規定する因子は、Hgb A1c、DHA、AA/EPA、AA/DHA、AA/(EPA+DHA)であった。心事故の中で、影響が大きいものは、狭心症再発および再 PCI、心不全による再入院であり、いずれも AA の相対比が大きい群で発生率が高くなっていた。N 数がすくないためか、総死亡率には有意差は出なかった。AA と EPA あるいは DHA のバランスと古典的冠動脈危険因子の間には全く有意相関が見られず、独立した冠動脈危険因子と考えられた。

【結論】急性心筋梗塞発症時の多価不飽和脂肪酸 AA と EPA, DHA のバランスは、梗塞発症後の狭心症再発、再インターベンション施行、心不全再入院に関連する重要な因子である。

O-17 百寿者における EPA と DHA の影響

みずほ健康保険組合内幸町健康開発センター ○山村 憲、慶應義塾大学医学部老年内科 広瀬信義、新井康通、清水健一郎、東京都老人総合研究所 稲垣宏樹、権藤恭之、島根大学医学部医学科環境生理学 橋本道男

【目的】近年、人口の高齢化が急速に進行し2015年には、およそ4人に1人が65歳以上になると見込まれている。それに伴いアルツハイマー病に対する特效薬がない現状が続けば、認知症を有する高齢者も急増すると予想される。一方、アルツハイマー病の後天的な要因の1つとして、栄養が最近注目されており、自治医大の植木教授らのグループは積極的に研究、報告している。特に、心筋梗塞をはじめDHA(ドコサヘキサエン酸)、EPA(エイコサペンタエン酸)には、予防的効果があるとする報告がある。今回我々は、百寿者の脂肪酸を測定し、認知機能との関係を検討した。

【方法】百寿者200名(平均年齢 101.1 ± 0.1 歳、男42名、女158名)に対して、若年群150名(平均年齢 26.52 ± 0.7 歳、男32名、女118名)を対照とした。百寿者に対して訪問調査を実施し、診察、面接、採血などを行い解析した。

【結果】EPA 1.32 ± 0.08 vs. 1.83 ± 0.07 ; DHA 3.17 ± 0.07 vs. 4.53 ± 0.08 ; アラキドン酸 5.80 ± 0.08 vs. 5.18 ± 0.08 (各対照群 vs. 百寿者群, %mol)と各群ともに有意差を認めた。また、百寿者群におけるMMSE(Mini Mental State Examination)では、EPA 2.18 ± 0.16 vs. 1.89 ± 0.10 vs. 1.63 ± 0.10 (痴呆なし vs. 軽～中等度痴呆 vs. 重度痴呆, %mol)であり、痴呆なし群と重度痴呆群の間で統計学的有意差を認めた。CDR(Clinical Dementia Rating)では、EPA 2.05 ± 0.12 vs. 1.70 ± 0.08 (痴呆なし vs. 痴呆あり, %mol)であり、両群間で統計学的有意差を認めた。

【考察】これらの結果は、 ω -3系脂肪酸が有意に認知機能に働いている可能性を示唆していると考えられる。

O-18 食品に含まれる創傷治癒ホルモン・リゾホスファチジン酸

福山大学生命工学部:○田中 保、堀内 剛、平野 薫、菊田安至、里内 清
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部:徳村 彰、盛重純一
広島大学大学院医歯薬学総合研究科:小池 透

University of Texas • MDA Cancer Center :Mandi Murph, Gordon Mills

目的 リゾホスファチジン酸 (LPA) は特異的受容体を介し、様々な細胞応答を誘導する活性リン脂質である。この増殖因子様リン脂質は血液凝固の際に効率よく産生され、線維芽細胞や上皮細胞の増殖や運動を刺激すると共に血管新生を促進することによって、創傷の治癒を促進する。我々は食品や漢方薬に含まれる LPA を定量し、その生物作用を評価した。

方法 LPA は Phos-tag[®]複合体として飛行時間型質量分析計で検出し、内部標準に用いた 17:0 LPA との相対ピーク強度から分子種別に定量した。Swiss 3T3 線維芽細胞および胃癌由来 HGC-27 細胞を用い、細胞増殖試験および創傷治癒試験を行った。

結果と考察 LPA は肉類よりも植物に多く含まれ、特にアブラナ科のキャベツに多くの LPA が検出された (22 nmol/g wet weight)。また、胃潰瘍や胃痛に処方される漢方薬の安中散に多くの LPA が存在した (42 nmol/g dry weight)。煮沸したキャベツには LPA が少ないことなどからキャベツの LPA はホモジナイズのプロセスで活性化されたホスホリパーゼ D の関与によって生じることが明らかになった。キャベツを咀嚼した場合、生物学的に有意な濃度 (0.6 μ M) の LPA が唾液に溶け出すことが明らかになった。生物検定の結果、キャベツ葉 1g の脂質を 40~400ml に溶解させた濃度において、キャベツ脂質は線維芽細胞、胃由来上皮細胞の細胞増殖および創傷治癒を誘導した。この活性は LPA の特異的阻害剤で抑制されたことから、LPA 受容体を介するものと確認された。消化管上皮細胞の LPA 受容体は管腔側に発現していることを考えると、キャベツなどホスホリパーゼ D 活性の高い食物の摂取は消化管組織の修復を促進する可能性が考えられる。

0-19 KK-Ay マウスにおける魚油とフェノフィブラートによる抗肥満作用

城西大学・薬学部・医療栄養学科

○金 賢珠、千葉大成、松本明世

【目的】血中脂質を低下させる魚油とフェノフィブラート(以下、フィブラート)の影響について、抗肥満作用を中心に検討する。抗肥満作用が知られている魚油を脂質源とし、血中脂質低下作用をもつフェノフィブラートを添加した時、魚油単独に比べ、体重増加の抑制作用および白色脂肪重量の減少への影響が強いことがわかった。これらの抗肥満作用は SREBP-1、-2 核内活性型蛋白質の発現減少を介し、脂肪合成に関与する様々な遺伝子の発現を減少させて起こると考えられる。さらに、PPAR α の制御による脂肪酸酸化の促進も影響を与えることが示唆された。本研究では、2 型糖尿病のモデル動物である KK-Ay マウスを用いて、魚油およびフィブラートによる抗肥満作用について調べる。

【方法】実験動物として、KK-Ay 雌マウスを用い、1 群を炭水化物群(CHO)、2 群をサフラワー油群(SO)、3 群は魚油群(FO)、4 群から 6 群は魚油にフィブラート添加した FO+FF(0.1%)、FO+FF(0.3%)、FO+FF(0.5%) 群を設けた。飼育終了後、採血・解剖し、肝臓、白色脂肪組織(WAT)、褐色脂肪組織(BAT)を採取した。血中脂質および糖代謝のパラメータである TG、TC、HDL-Chol、レプチン値、アディポネクチン値、インスリン値、血糖値を測定した。また、肝障害の指標である GOT(ALT)、GPT(ALT) 値をも測定した。また、脂質代謝の重要な転写調節因子である SREBP-1 とそのターゲット遺伝子の発現を調べる。

【結果・考察】最終体重は、CHO 群に比べて FO+FF(0.3%)、FO+FF(0.5%) 群が有意に低く、魚油または低濃度のフィブラートの添加においては体重増加の抑制効果が見られなかった。白色脂肪組織の重量は、魚油またはフィブラートの添加により低下し、フィブラートの濃度依存的に変化した。血中コレステロール値は各群間で変化が見られなかったが、中性脂肪値は魚油またはフィブラートを添加した全ての群で減少した。血中のインスリンおよびレプチンの値も体重や白色脂肪組織重量と同様の変化が見られた。2 型糖尿病のモデルの KK-Ay マウスにおいては魚油と高濃度のフィブラートを同時に与えた時に、体重および白色脂肪重量への減少をはじめとする抗肥満作用が認められた。現在、脂質代謝に関与している遺伝子の発現について解析を進めていて、詳細な検討をしている。

O-20 アセチル基含有脂質を主成分とするアケビ種子抽出油脂の代謝特性

秋田大学教育文化学部生活者科学講座

○ 池本 敦、藤井ゆみ

【目的】 秋田では、アケビ種子から搾油した油脂を食用油として利用していた歴史が存在する。これまでの研究の結果、アケビ種子抽出油脂の主成分は脂肪酸がグリセロールに 3 分子結合したトリアシルグリセロールではなく、アセチル基を含有したアシルグリセロールであることが分かった。本研究では、アケビ種子抽出油脂の代謝や栄養学的特性を脂肪酸のみを含有する一般油脂と比較・検討した。

【方法】 *in vitro* のリパーゼによる消化実験では、アケビ種子抽出油脂の主成分をケイ酸カラムで精製したものを用いた。また、無水酢酸-ピリジン法により、各種アセチル基含有アシルグリセロールを合成し、比較検討した。培養細胞で代謝を比較する実験では、マウス由来3T3-L1 脂肪細胞を用いて、分化誘導の有無による代謝を解析した。*in vivo* の単回投与の効果を見る場合は、雄性 Wistar 系ラットに各種食用油を 5 g/kg 経口投与し、尾静脈採血後、血清脂質を分析した。長期投与の効果を見る場合は、無脂肪精製飼料に各種食用油を重量比 10%添加した飼料を雄性 ICR マウスに 4 週齢から 12 週齢まで 8 週間摂取させ、血清脂質を測定した。

【結果・結論及び考察】 アケビ種子抽出油脂の主成分である 1,2-ジアシルグリセロ-3-アセテート(DAGA)は、同じ脂肪酸組成になるように調製したトリアシルグリセロール(混合油)と比較して、膵臓リパーゼで加水分解されにくかった。また、化学合成した各種アセチル化脂質の分子種と比較した結果、それぞれの分子種で異なった加水分解パターンを示した。動物実験の結果、脂肪酸がグリセロールに 3 分子結合したトリアシルグリセロールと比較して、アセチル基含有脂質は、摂取後の血中中性脂肪が上昇しにくかった。また、長期投与の結果、体脂肪の蓄積も小さいなど、太りにくい特性を持つことが示された。一方で、アセチル基含有脂質は、血液や臓器からは検出されなかったため、アセチル基が加水分解された後で吸収され、小腸上皮細胞中でのトリアシルグリセロール再合成の過程では、アセチル基は元の形には戻らないことが分かった。

P-1 脂肪酸に関する知識を一般市民に広める必要性

保健師 高橋真奈、金城学院大学薬学部 奥山治美
島根大学医学部 橋本道男

[目的] 一般市民がリノール酸過剰摂取の有害性や、トランス脂肪酸について、どの程度理解しているかを明らかにし、広報の必要性を確認する。

[方法] 「脂質の栄養についてのアンケート」を作成し、2006. 11月～2007年3月に、島根県在住903名、首都圏在住10名、計913名(82%が女性。年齢は18歳～70歳代)から回答を得た。(回答率88%)

[結果] 全体の傾向は「動物性よりは植物性の方が身体に良さそう」と認識している人が圧倒的に多い。油脂類の印象について、「肉類は悪そう、植物性は良さそう、魚は良さそう」が多かったが、肉・植物・魚で区分して回答している人は少数で、何の基準もなく判断している回答が多かった。肉類では、牛・豚・鶏で評価が分かれた。紅花油の脂肪酸組成の変化および、トランス脂肪酸の害については排除の動きが報道されたにも関わらず、知る人は少数であった。リノール酸過剰摂取の害を、認識する人は少ない。脂質栄養全体について理解していると思われる回答は1名(0.1%)であった。若い世代では、マーガリンの味が好まれる傾向があったが、その他の項目では世代間で回答傾向に差はなかった。

[考察] 昔の栄養指導の名残があるのと「肉よりも魚や野菜は身体に良い」という気持ちが油脂の評価にも影響しているように思われる。「サラサラした油よりも、固い油は身体に悪そう」と感じる傾向がある。マーガリンを選んだ理由に「味が好き」と答える者が若い世代では予想以上に多く、マーガリンはバターの代用品以上の支持を得ているように思われる。

[結論] 紅花油の脂肪酸組成の変化は商品に明記されているにも関わらず、多くの者がその意味を理解していない現実がある。「肉・魚・野菜」の区別は誰にでも容易であるが、脂肪酸の区別は理解され難い。リノール酸過剰の害やトランス脂肪酸の害について、より一層の広報活動が重要であると考えられる。

参考文献:1. 五訂増補 日本食品成分表 食品成分調査会/編

2. 厚生労働省策定 日本人の食事摂取基準[2005年版]

P-2 沖縄と関東の若年女性における食事の違いが、 血液脂肪酸組成に与える影響について

1)女子栄養大学栄養学部、2)琉球大学教育学部

○川端輝江¹⁾、松崎聡子¹⁾、武居ひろ子¹⁾、新城澄枝²⁾

【目的】 沖縄と関東における食事の違いが、血液脂肪酸組成に与える影響について、若年女性を対象として比較検討した。

【方法】 対象者 平均年齢20才の沖縄在住の若年女性25名と関東在住の若年女性25名。対象者は特別な疾患を持たない者とし、身長、体重、居住形態を両集団間で一致させた。調査時期 2005年及び2006年6~7月。食事調査法 両集団共、食事調査は連続7日間行った。対象者から回収した食事記録用紙と食事デジタル画像から食品の重量化を行い、栄養素等及び脂肪酸摂取量を計算した。血液脂肪酸組成分析 食事調査の開始時及び終了時に採取した血液から、血漿中各脂質画分及び赤血球膜PL画分中の脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーにより分析した。

【結果】 (1)食品群別摂取量について 乳類摂取量は、[関東]187g、[沖縄]120gであり、[沖縄]での乳類摂取量は有意に低かった。魚介類摂取量に有意差はなかったが、[沖縄]で低い傾向であった。海藻類は[関東]に比べて[沖縄]で有意に高かった。肉類摂取量に有意差はなかったが、[沖縄]で高い傾向であった。

(2)脂肪酸摂取量について [関東] に比べて[沖縄]では、4:0、6:0、10:0、15:0 摂取量は有意に低値であった。一方、20:2n-6 摂取量は有意に高値を、24:0、20:1、20:4n-6、22:4n-6 摂取量は高い傾向であった。

(3)血液脂肪酸組成(%)について [関東]に比べて[沖縄]で有意に低かったものは、血漿TG中12:0、14:0、15:0、血漿CE、PL中15:0、赤血球膜PL中20:5n-3(EPA)であった。一方、有意に高かったものは、血漿及び赤血球膜PL中20:2n-6、20:4n-6であった。

【考察及び結論】 血中15:0は乳類摂取量の生体指標になりうると報告されている。若年女性を対象とした本研究においても、[沖縄]では[関東]に比べて、血漿TG、CE、PL中15:0が低値であり、これは、[沖縄]での乳類摂取量が少なかったことによると考える。血漿及び赤血球膜PL中20:2n-6が[沖縄]で高かったのは、肉類からの摂取量を反映した可能性が示唆された。さらに、膜PL中EPAが[沖縄]で有意に低いのは、魚介類摂取量が習慣的に少ないことを反映しているものと考えられる。

P-3 HDL-コレステロール値は超高齢者だからといって 高値であるとは限らない

○植田伸夫¹、伊藤千恵¹、仁科哲雄¹、三橋百合子²

- 1) 介護老人保健施設 秋桜 (コスモス)
- 2) 帝京医学技術専門学校

【目的】俗に云う、善玉コレステロールの高値の人は長寿に至るか否かを、老健施設入所中の高齢者の臨床検査データから検証しようと試みた。

【方法】健康管理の目的で入所者より採血、アークレイ・スポットケムEZ4430を用い生化学データを得た。

その中から総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド値の統計処理を行った。

※ 採血、分析結果の公表については個人情報取り扱い規程に沿うこと、またご本人（或いは家族）の同意を得て行っている。

【結果】

- ① 血清コレステロール値は食事に依存しない（前回報告）
- ② HDL-コレステロール値（%表示）は年齢区分（70歳～、80歳～、90歳～、）で差がない。
- ③ HDL-コレステロール絶対値も年齢区分で差を見いださなかった。

【考察】

- 介護老人保健施設に入所され介護を受けて居られる方は既往に何らかの健康上のエピソードがある。例えば脳梗塞、脳出血、腰痛（腰椎圧迫骨折）、リウマチ等々、全くの健康という方は居られない。
一方で自宅で既往歴もなく90年間全くの健康という方も居られるであろうが、実際に家庭に居られる方でも様々な既往、現症をお持ちでご家族の介護を受けて居られる方も多い。
- 善玉コレステロール高値の人は生れてから病気一つせず100歳に達するといえるのであれば、老健施設という枠外にあって、私共の目には触れないのであろうが、それは稀有なことであろう。

P-4 病院食における n-3 系多価不飽和脂肪酸量を 増加させることを目的とした資料の検討

埼玉医科大学病院¹、女子栄養大学²

○堀口さやか¹、金胎芳子¹、竹内恭子¹、川端輝江²

【目的】「日本人の食事摂取基準(2005年版)」では、18歳以上の n-3 系多価不飽和脂肪酸(以下、n-3 系 PUFA)が目標量(下限)として示された。当院の基本治療食において「常食」から「やわらか食」に展開することで、n-3 系 PUFA 量が低下する現状にあった。そこで、献立作成における n-3 系 PUFA 量増加のための資料を作成し、有用性について検討した。

【方法】作成資料 n-3 系 PUFA を含むたんぱく質源を基に、含有脂質量および n-3 系 PUFA 量を図式化した。たんぱく質量は、当院1食当たりの量を基準とした。脂質量および n-3 系 PUFA 含有量から、たんぱく質源を A・B・C・D グループに分類した。A は脂質 0~8.2g 未満/n-3 系 PUFA 0~0.59g 未満、B は 0~8.2g 未満/0.59g 以上、C は 8.2g 以上/0~0.59g 未満、D は 8.2g 以上/0.59g 以上とした。栄養量の算出は、五訂増補日本食品標準成分表および脂肪酸成分表編を用いた。献立展開 当院の基本治療食(各 86 日分/年)である「常食」から「やわらか食」に献立展開するにあたり、「常食」と「やわらか食」のたんぱく質源が同じ A・B・C・D グループになるように展開をした。

【結果】現状の「常食」は、エネルギー 1822 ± 32 kcal、脂質 71.6 ± 6.0 g (25.8% エネルギー比)、n-3 系 PUFA 2.23 ± 0.92 g、「やわらか食」に展開をすると、エネルギー 1585 ± 49 kcal、脂質 37.8 ± 4.7 g (21.5% エネルギー比)、n-3 系 PUFA 1.66 ± 1.29 g であった。作成資料を用いて「常食」と「やわらか食」のたんぱく質源が同じグループになるように食品選択したところ、エネルギー 1588 ± 46 kcal、脂質 38.4 ± 5.5 g (21.8% エネルギー比)、n-3 系 PUFA 1.79 ± 0.63 g になった。食品選択前後の食事のエネルギー・脂質量に有意な差はみられず、その上ばらつきなく n-3 系 PUFA を増加させることができた。

【考察・結論】献立作成上の脂質量および n-3 系 PUFA 量は、たんぱく質および油脂の量や種類に影響されることから、たんぱく質源の選択のための資料を作成した。脂質量を変化させずに n-3 系 PUFA 量を考慮した献立作成を行う場合、「やわらか食」だけでなく「常食」にも作成資料が有効に活用できるのではないかと考えられた。

P-5 地域在住一般高齢者の不眠と食事、主観的幸福感

島根県立大学短期大学部○井山ゆり、山下一也、松本亥智江、井上千晶、松岡文子
島根大学医学部環境生理学 橋本道男、片倉賢紀

医療法人仁寿会 加藤病院院長 加藤節司

【目的】わが国では国民の5人に1人が不眠を訴えているとも言われ、特に高齢者の睡眠障害は抑うつとも関係しており、その早期治療は大切である。また、不眠と生活習慣とは密接に関連しており、特に食生活との関連は重要である。そこで今回われわれは地域在住高齢者における不眠と食事、主観的幸福感との関連について検討したので報告する。

【対象と方法】本研究の対象は島根県の3地域で、2006年9月に「物忘れと栄養、脂肪酸分析に関する研究」検診に応募参加した65歳以上の地域在住高齢者で、睡眠、食事に関するデータが存在する200名で、問診の睡眠状態で、睡眠不良群と睡眠良好群の2群に分けて検討した。主観的幸福感の測定は、改訂版PGCモラールスケール(Philadelphia Geriatric Center Morale Scale)を用いた。食品群の摂取については、緑黄色野菜・果物・卵・魚・肉・牛乳・大豆製品・油料理の8食品群を選び、1週間の食品摂取で把握した。各食品群について「ほぼ毎日食べる」に1点、「2日に1回食べる」、「週に2回食べる」および「ほとんど食べない」の摂取頻度は0点とし、合計点数を食品摂取の多様性得点とし、3点以下を食品摂取の多様性得点の低い群、3点以上を高い群とした。実施に先立ち、対象者に研究主旨について説明すると共に、文書で研究の同意を得た。統計処理にはSPSS ver14.0 Jを用い、いずれの検定においても危険率 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

【結果】睡眠不良群は、睡眠良好群に比して、食品摂取の多様性得点3点以下の割合が有意に多かった。また、睡眠不良群では、睡眠良好群に比して、PGCモラールスケールもそれぞれ9.5点、12.1点と有意に低かった。

【結語】高齢者においては、不眠は食事、主観的幸福感とも密接に関連していることが示唆された。

【文献】

- 1) 村松深雪、他：地域高齢者の睡眠状況とQOLとの関連. 日本公衆衛生学会総会抄録集、812、2006
- 2) 尾崎章子：百寿者の睡眠と心身の健康、生活習慣、東邦大学医学部看護学科紀要 19、3-12、2006.

P-6 地域在住一般老年者の食品摂取の多様性と地域差

島根県立大学短期大学部○井山ゆり、山下一也、松本亥智江、井上千晶、松岡文子
島根大学医学部環境生理学 橋本道男、片倉賢紀
医療法人仁寿会 加藤病院院長 加藤節司

【目的】高齢化社会を迎え、介護予防の観点からも高齢者の食事栄養は重要であり、食品摂取の多様性に関する研究もいくつか散見される。これまでわれわれは海岸部、山間部、離島部の3地区の一般住民を対象に食事栄養調査を行い地域差の実態を明らかにした。今回は地域在住老年者における食品摂取の多様性と地域差の関連を検討したので報告する。

【対象と方法】対象はA県の3地域で、2006年9月に「物忘れと栄養、脂肪酸分析に関する研究」検診に応募参加した60歳以上の地域在住老年者224名のうち、食事に関するデータが存在する215名(男性85名、女性130名)であり、海岸部58名、山間部57名、離島部100名である。食品群の摂取については、緑黄色野菜・果物・卵・魚・肉・牛乳・大豆製品・油料理の8食品群を選び、1週間の食品摂取で把握した。各食品群について「ほぼ毎日食べる」に1点、「2日に1回食べる」、「週に2回食べる」および「ほとんど食べない」の摂取頻度は0点とし、合計点数を食品摂取の多様性得点とした。実施にあたり、対象者に研究主旨について説明し、文書にて研究の同意を得た。統計処理にはSPSS ver14.0 Jを用い、いずれの検定においても危険率 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

【結果】3地区における食事内容については、海岸部では卵の摂取頻度が少なく、山間部では油料理の摂取頻度が多かった。食品摂取の多様性得点を比較したところ、海岸部2.2点、山間部2.8点、離島部2.9点であり、海岸部では離島部に比して有意に多様性得点が低かった($p < 0.05$)。

【結語】高齢者の食品摂取が多様性に乏しくなっていることも指摘されているが、食品摂取の多様性の地域差も存在することが示唆された。

【文献】

- 1) 熊谷修他：地域在宅高齢者における食品摂取の多様性と高次生活機能低下の関連、日本公衆衛生雑誌、50(12)1117-1124、2003。
- 2) 小林実夏、津金昌一郎：食事の多様性と生活習慣、食事・栄養素摂取量との関連 厚生労働省研究班による多目的コホート研究、厚生指標53(7)7-15、2006。

P-7 地域在住一般老年者のメタボリック症候群と性格・食事

島根県立大学短期大学部 山下一也、井山ゆり、松本亥智江、井上千晶、松岡文子
島根大学医学部環境生理学 橋本道男、片倉賢紀
医療法人仁寿会 加藤病院院長 加藤節司

【目的】メタボリック症候群は動脈硬化の予防対策の要として最近大きくクローズアップされており、食事・運動などを含む生活習慣との関連が強い。また、生活習慣病と性格、冠動脈疾患とタイプ A など、生活習慣病に対する性格の影響についてもいくつかの知見が報告されている。そこで今回、地域在住一般老年者を男女別に分けて、メタボリック症候群の有無と性格・食事との関連を検討したので報告する。

【対象と方法】本研究の対象は島根県の 3 地域で、2005 年 8 月、9 月に「物忘れと栄養、脂肪酸分析に関する研究」検診に応募参加した 60 歳以上の地域在住老年者 286 名のうち、性格・食事に関するデータが存在する 270 名であり、メタボリック症候群を合併する男性 29 名(平均年齢 71.4 歳)、メタボリック症候群の無い男性 81 名(72.5 歳)、メタボリック症候群を合併する女性 24 名(73.9 歳)、メタボリック症候群の無い女性 136 名(72.2 歳)の 4 群に分類し、男女別に比較検討した。本研究実施に先立ち、対象者に研究主旨について説明すると共に、文書にて研究の同意を得た。

【結果】男性においては、メタボリック症候群の有無での性格の違いは見られなかったが、女性においては、メタボリック症候群を合併する群では短気な性格の割合が有意に多かった($p < 0.05$)。また、食事面では、男性で、油摂取の割合がメタボリック症候群を合併する群ではそうでない群よりも有意に多かった($p < 0.05$)。一方、女性では、メタボリック症候群の有無での食事内容の違いは見られなかった。

【結語】今回の結果は、メタボリック症候群を合併する地域在住一般老年者では、女性では短気な性格、男性では油摂取の食事との関連が示唆された。

【文献】

1. 山下一也、他(1995):易怒性と高脂血症の関連. 日本プライマリ・ケア学会誌 18, 247-250
2. 山下一也、他(1997):A 型行動様式と血清脂質との関連. 脳と精神の医学 8, 303-305

P-8 北東アジア人における血漿n-3多価不飽和脂肪酸と心血管疾患危険因子との関連

¹ 山口県立大学看護栄養学部栄養学科,² 島根大学医学部環境予防医学,³ 環境生理学
○乃木章子¹, 塩飽邦憲², 橋本道男³

【目的】アジアでは、社会経済発展による生活スタイルの変化に伴い心血管疾患が増加している¹⁾。欧米での疫学研究や動物実験では、魚油由来のn-3系多価不飽和脂肪酸(n-3 PUFA)摂取と心血管疾患発症との関連が示されているが²⁾、アジア人での研究は少ない。魚摂取頻度の著しく異なる日本、韓国、モンゴルの3カ国において心血管疾患危険因子と血漿n-3 PUFAとの関連を検討した。

【方法】1999-2003年に30-60歳の島根県在住日本人411人、釜山市在住韓国人418人、ウランバートル在住モンゴル人252人を対象に、体格、血液生化学検査、血漿脂肪酸構成³⁾、生活習慣を測定した。

【結果と考察】日本人は韓国人より高頻度に魚を摂取し、モンゴル人は肉を高頻度に摂取していた。モンゴル人では、BMI、血圧、インスリン、HOMA-IRが韓国人・日本人に比べ有意に高かった。韓国人では、日本人と比較してHDL-Cは低値を、LDL-CとTGは高値を示し、血漿EPA、DHAとn-3 PUFA値は、日本人とモンゴル人の間に位置していた。

3カ国の血漿n-3 PUFAの3分位間で心血管疾患危険因子を比較した一元配置分散分析では、日本人は、n-3 PUFAはBMI、LDL-C、HDL-C、TGとの間で関連性を示したが、韓国人は、どの心血管疾患危険因子とも関連性がなく、モンゴル人はTGのみで関連性が認められた。日本人とモンゴル人では、n-3 PUFAとTGの間で有意な負相関とn-3 PUFAとHDL-Cの間で有意な正相関を認めたが、韓国人では認められなかった。性、年齢、喫煙、飲酒、運動習慣、BMI調整後では、n-3 PUFAは、日本人はHDL-CとTGで、韓国人は収縮期血圧で、モンゴル人はTGとの間で関連性を示した。

【結論】日本、韓国、モンゴルの3カ国間の血清n-3 PUFA濃度の顕著な違いは、魚の摂取頻度の違いの食歴を反映していた。血漿n-3 PUFAは、日本人とモンゴル人においてのみHDL-CとTGと関連し、これらの効果は3つのアジア民族間では一定ではなかった。

引用文献

1. Shiwaku K, et al. (2004) Int J Obes 27: 152-158.
2. Harris WS, et al. (2001) Curr Atheroscler Rep 3: 174-179.
3. Hashimoto M, et al. (1999) J Nutr 129: 70-76.

P-9 血管平滑筋の異常収縮を特異的に阻害する エイコサペンタエン酸の作用メカニズム

山口大学大学院 医学系研究科 器官制御医科学講座・生体機能分子制御学
○加治屋勝子、岸博子、川道穂津美、小林誠

【目的】 血管の正常収縮は細胞質カルシウム濃度により制御されるが、血管病の本態となる異常収縮は、カルシウム非依存性の原因不明な収縮であり、現在、根本的な治療薬がない。我々は、血管病の原因分子として、スフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) と Fyn を発見し、「SPC⇒Fyn⇒Rho キナーゼ⇒血管のCa²⁺非依存性異常収縮」の経路を提唱した。次に、SPC によって引き起こされる血管異常収縮を特異的に阻害する物質として、魚油に含まれるエイコサペンタエン酸 (EPA) を同定したが、その作用機構については不明なままである。一方、最近、我々は SPC による異常収縮が血中コレステロール (Chol) 量に依存する事を見出し、Chol が豊富な膜ラフトの関与を提唱した¹⁾。そこで、本研究では、血管平滑筋の異常収縮を特異的に阻害する EPA の作用機構における膜ラフトの役割について調べた。

【方法と結果】 ラフトモデル膜としてハイブリッドリポソームを調製し、分子間相互作用解析装置を用いて、SPC と Chol 及び EPA との関係について調べたところ、膜 Chol 量が多いほど EPA の結合性が増大した。また、EPA の作用機序として、SPC による Fyn の細胞膜から細胞質への移動を特異的に阻害する事によって、Fyn の活性化を抑制している事がわかった。さらに、EPA の作用点を解明するため、Fyn が結合する膜ドメインの解析を行ない、以下の結果を得た。[1] 血管の異常収縮時には、Fyn と Rho キナーゼが膜ラフトに移行した。[2] βシクロデキストリン (β-CD) によって、取り出した血管から Chol を選択的に除去すると、異常収縮が消失した。[3] β-CD によって膜 Chol を除去した血管平滑筋では、Chol が集積した膜ラフトのマーカーであるカベオリンが膜から消失し、同時に、SPC による Fyn の移動も抑制された。[4] EPA は、膜ラフトを破壊する事無く、SPC による Fyn の膜ラフトへの移動を阻止できる。

【考察】 SPC による血管異常収縮には、Fyn や Rho キナーゼの膜ラフトへの移動が必須であり、EPA は、Fyn の膜ラフトへの移動を特異的に阻害する作用を有しているため、正常なカルシウムシグナル系と正常収縮には全く影響することなく、血管の異常収縮を特異的に阻害するものと考えられた。

【結論】 EPA は、「血管の正常収縮には影響せず、異常収縮の病的シグナル伝達経路を担う Fyn の作用のみを選択的に遮断する」という、血管病特効薬としての理想的な特徴を有する最初の物質である。

引用文献: 1) Morikage N. et al, (2006) Circ. Res. 99, 229-306

P-10 Sustained overexpression of COX isoforms in cultured preadipogenic cells blocks the program for adipogenesis independently of the formation of prostanoids

Xiaoqing Chu, Li Xu, Kohji Nishimura, Mitsuo Jisaka, Tsutomu Nagaya, Kazushige Yokota

(Department of Life Science and Biotechnology, Shimane University)

[Purpose] Prostaglandins (PGs) have been shown to play diverse roles in adipogenesis in adipocytes. Moreover, different types of PGs are synthesized at varying life stages of adipocytes through the arachidonate cyclooxygenase (COX) pathway. This pathway involved the distinct actions of two types of COX isoforms, the constitutive COX-1 and inducible COX-2, as the rate-limiting step. The specific roles of COX isoforms in the formation of endogenous PGs has not been well defined in adipocytes. To gain a unique insight into the roles of the COX isoforms during the life cycle of adipocytes, we attempt to overexpress stably either COX isoforms in cultured preadipocytes.

[Methods] Cultured mouse preadipogenic 3T3-L1 cells at the growth phase were transfected with the mammalian expression vector, pcDNA3.1 (+), with the insert of either mouse COX-1 or COX-2. The resulting stable transfectants in the presence of G418 were subjected to the isolation of cloned cells, which were screened for the enhanced expression of COX-1 or COX-2. The mRNA and protein levels were determined by reverse-transcriptase polymerase reaction and Western blot analysis, respectively. The synthesis of PGE₂ by preadipocytes stimulated with 10 μM A23187 were evaluated by enzyme immunoassay. To monitor the progression of adipogenesis, the preadipocytes were grown to the confluence, differentiated, and matured to terminal differentiation according to the standard procedures.

[Results] Transfectants with COX-1 or COX-2 exhibited higher expression levels of their mRNA and proteins than the parent cells and the transfectants with the vector only. In agreement, the immunological assay revealed the significantly greater production of endogenous PGE₂ by preadipocytes. On the other hand, the accumulation of triacylglycerols was significantly reduced during the maturation phase. The cultures with aspirin at different phases of life cycle of adipocytes were less effective to reverse the reduced storage of fats.

[Discussion] The failure of aspirin to recover the storage of fats suggest that the sustained overexpression of COX-1 or COX-1 in preadipocytes hamper the program of adipogenesis during the differentiation and maturation phases through the mechanism that would not involve the synthesis of PGs.

[Conclusion] Sustained overexpression of either COX-1 or COX-2 resulted in the interference of adipogenesis program through a PG-independent mechanism.

15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂, a pro-adipogenic factor, P-11 attenuates the biosynthesis of anti-adipogenic prostaglandins E₂ and F_{2 α} in cultured preadipocytes

○Abu Asad Chowdhury, Pinky Karim Syeda, Mizuho Watanabe, Kohji Nishimura, Mitsuo Jisaka, Tsutomu Nagaya, Kazushige Yokota
(Department of Life Science and Biotechnology, Shimane University)

[Purpose] Adipocytes and the precursor cells are able to produce distinct types of prostaglandins (PGs) as local hormones, and respond differently to a variety of PGs. Some of PGJ₂ series formed by the dehydration of PGD₂ have been shown to be potent agonists of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), a master regulator of adipocyte differentiation. However, it remains elusive how the biosynthesis of different types of prostanoids is regulated in adipocytes and the related cell at different life stages of adipocytes. Here, to know the specific interaction between the arachidonate cyclooxygenase pathway in those cells, we explored the regulated synthesis of PGE₂ and PGF_{2 α} in preadipocytes pretreated with the PGJ₂ series.

[Methods] Cultured mouse preadipogenic 3T3-L1 cells were used for the regulation of arachidonate cyclooxygenase pathway at different life stages of adipogenesis. The production of PGE₂, PGF_{2 α} , and 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ (15d-PGJ₂) were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay with specific antibodies for each prostanoid species.

[Results] Here, we found the increased capability of synthesizing endogenous 15d-PGJ₂ in adipocytes during the maturation phase. In contrast, preadipocytes at the growth phase showed the higher activity to form PGE₂ and PGF_{2 α} when stimulated for 24 h with a mixture of an active phorbol diester and calcium ionophore. The effect of these stimuli to form both PGE₂ and PGF_{2 α} was suppressed in the presence of 15d-PGJ₂ but not with the related Δ^{12} -PGJ₂, another dehydration product of PGD₂.

[Discussion] The results suggest that endogenous 15d-PGJ₂ with a pro-adipogenic effect produced in mature adipocytes can suppress the production of both PGE₂ and PGF_{2 α} , known as anti-adipogenic factors, in preadipocytes by the way of a paracrine control in adipose tissues. The effect would contribute to the stimulated adipogenesis during the process of the differentiation and maturation of adipocytes in addition to the pro-adipogenic effect of 15d-PGJ₂ as an activator of PPAR γ .

[Conclusion] Preadipocytes exhibited the stimulated production of anti-adipogenic PGs including PGE₂ and PGF_{2 α} in response to mitogenic stimuli, which can be attenuated by 15d-PGJ₂ but not by Δ^{12} -PGJ₂.

P-12 EPA・DHA 含有リン脂質による炎症性サイトカインの発現制御機能

北海道大学大学院 水産科学研究院
深津裕美子・○細川雅史・宮下和夫

【目的】近年, 炎症と様々な生活習慣病発症との関係が注目されている. その誘導因子である炎症性サイトカイン(TNF- α ・ILs など)の過剰産生は自己免疫疾患やアレルギーをはじめ, 肥満や糖尿病との関係も示唆されている. EPA, DHA における抗炎症効果については、これまでにいくつかの報告がある. そこで本研究では食品, 医薬品などへの応用を視野に入れ, EPA, DHA を含むリン脂質形態での抗炎症効果について検討した.

【実験方法】ヒト骨髄単球性白血病細胞 THP-1 に PMA を終濃度 50 nM 添加し, 24 時間培養することでマクロファージ様に分化誘導した. 次いで, 培地中に各種試料を終濃度 25~100 nM 添加し 24 時間培養を行った後, 炎症誘導剤として LPS を終濃度 1 μ g/mL 添加し, さらに 24 時間まで培養を行った. 炎症性サイトカイン産生量は ELISA 法により測定するとともに, 炎症関連遺伝子を定量 RT-PCR 法により解析した.

【結果】TNF- α や IL-6, IL-1 β といった炎症関連遺伝子の発現量は EPA または DHA 含有 Phosphatidylcholine(PC)処理で顕著に抑制された. それに対し, Phosphatidylserine, Phosphatidylglycerol では抑制効果は認められなかった. 更に, 抑制効果の認められた EPA-PC, DHA-PC において培地中に産生されるサイトカイン量(TNF- α , IL-1 β)を測定したところ, 遊離の EPA や DHA よりも顕著であった. また, オレイン酸含有 PC 処理による検討も行ったが, サイトカイン抑制効果は認められなかった.

【結論】①各種リン脂質処理による炎症関連遺伝子の発現量を解析した結果より, リン脂質クラスの中でも特に PC 形態に強い抗炎症作用があることが示唆された. また, ②PC の中でも n-3 系高度不飽和脂肪酸含有 PC に顕著な抗炎症効果があることが明らかとなった.

P-13 植物性ポリフェノールの酸化防止能

成蹊大学理工学部

○原 節子、深沢 領、閑田 文人、戸谷洋一郎

【目的】油脂の酸化防止にはトコフェロール(Toc)が主に使用されているが、新たな天然酸化防止剤としてポリフェノール類が注目されている。本研究では南アフリカ産のルイボスティー抽出物(RTE)に含まれるポリフェノール化合物について注目し、その酸化防止能を評価した。

【方法】1) 酸化防止成分の濃縮と同定：RTE中の酸化防止成分をカラム分画により濃縮し、TLC、FT-IR、NMRにより同定した。なお、RTEに含まれるポリフェノール化合物はフェノール試薬を用いて比色定量し、エピガロカテキンガレート(EGCG)換算量として算出した。また、これらのラジカル消去能はDPPHを用いて評価した。

2) 自動酸化試験：基質としてリノール酸メチルを用い、非水系試験は恒温槽中に試料を静置し、乳化系試験は振とう器中で攪拌しながら、それぞれ30℃暗所下で行った。なお、酸化促進剤として非水系ではAIBN、乳化系ではAAPD、AIBNを用いた。また、相乗剤としてホスファチジルエタノールアミン(PE)、アスコルビン酸パルミテート(AP)およびクエン酸(CA)を用い、RTEに対する酸化防止相乗効果を評価した。

3) 加熱酸化試験：基質として精製大豆油を用い、ランシマット装置を用いて120-180℃に加熱し、RTEの酸化防止能の耐熱性を評価した。また、基質を180℃、24時間加熱し、RTEの酸化防止効果を検討した。

【結果と考察】1) 酸化防止成分の濃縮と同定：ポリフェノール量90%まで濃縮したRTE中の酸化防止成分はルチンとケルセチンであることが確認された。Tocのラジカル消去能を1.00として比較すると、ポリフェノール量当りの消去能はRTE:2.01、RTE濃縮物:1.87であり、Tocに比較して高い酸化防止能を示すことが判明した。

2) 自動酸化試験：ポリフェノール量500ppm相当量においてRTEとRTE濃縮物の酸化防止効果はほぼ等しく、特に水層に発生するラジカルの捕捉に有効であった。また、非水系ではAPが、乳化系ではPEがRTEに対して最も優れた相乗効果を示した。

3) 加熱酸化試験：各温度における加熱試験の結果から、RTEは高温における酸化防止能の低下がTocよりも少なく、耐熱性が観察された。

P-14 脂質のアシル基変換反応に対するリパーゼの特異性

成蹊大学理工学部

○原 節子、宇都木 厚、閑田 文人、戸谷洋一郎

【目的】 近年、中鎖脂肪酸や共役脂肪酸などの機能性脂肪酸が組み込まれた構造脂質が注目されている。構造脂質の合成には酵素反応が、温和な反応条件下であること、特異的反応が利用できることから有効である。リパーゼの特異性については、加水分解反応に対してこれまでも報告されているが、アシル基変換反応に対しては不明な点が多い。本研究では起源の異なる種々のリパーゼについて、油脂への各種脂肪酸の組み込み反応における脂肪酸特異性を明らかにすることを目的とした。

【方法】 1) 基質と酵素：油脂基質としてハイオレイックサフラワー油とハイリノールサフラワー油の2種を、脂肪酸基質としてC6-20の8種の飽和脂肪酸とC18:1, C18:2, C18:3の不飽和脂肪酸を用いた。また、酵素には表1に示した各種起源の12種のリパーゼを用いた。

2) アシル基変換反応：油脂 $1.0 \times 10^{-4} \text{mol}$ に5種類の脂肪酸基質(各 $1.0 \times 10^{-4} \text{mol}$)混合物、ヘキサン 15mL およびリパーゼ 3,000u 相当量を加え各リパーゼの至適温度で8~48h 攪拌した。得られた構造油脂の脂肪酸組成からアシル基変換率を求め、リパーゼの脂肪酸特異性を検討した。

【結果と考察】 1) 各種リパーゼの酵素活性：24h に $1 \mu \text{mol}$ の C12 を組み込む能力を 1AU と定義し、アシル基変換反応に対する酵素活性をそれぞれ算出した結果、加水分解活性が高いものはアシル基変換活性も高いことが判明した。

表1 各種リパーゼの脂肪酸特異性

2) 各種リパーゼの脂肪酸特異性：24h 後に導入された各種脂肪酸の組成の割合を表1に30.1%以上：☆、20.1~30.0%：◎、10.1~20.0%：○、5.1~10.0%：△、0~5.0%：×で示した。

これらの結果より、構造脂質の調製に際しては目的の脂肪酸基質に対して反応性の高いリパーゼを選択することが重要であることが判明した。

	炭素数の異なる飽和脂肪酸								不飽和度の異なるC18脂肪酸			
	C6	C8	C10	C12	C14	C16	C18	C20	C18:0	C18:1	C18:2	C18:3
リパーゼOF	×	△	◎	☆	◎	◎	○	◎	○	○	○	◎
リパーゼAYS	×	○	☆	◎	◎	◎	○	○	○	△	○	◎
リパーゼG	×	×	◎	◎	◎	◎	○	◎	○	◎	×	◎
リパーゼFS	×	△	◎	☆	◎	◎	○	◎	○	△	○	◎
リパーゼAK	×	×	◎	☆	☆	◎	◎	◎	○	△	○	◎
リパーゼAS	×	◎	◎	☆	◎	◎	○	△	○	×	☆	×
リパーゼM	×	○	◎	☆	◎	◎	○	◎	◎	△	◎	◎
リパーゼP-AP15	×	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	△	△	☆	◎
ニューラーゼF3G	×	×	☆	☆	×	○	○	△	○	◎	×	×
リパーゼR	×	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	◎	○	◎
リポザイムRM-1M	×	○	◎	◎	◎	◎	○	◎	◎	△	○	◎
脱脂牛乳リパーゼ	×	△	◎	☆	○	○	○	◎	○	×	○	◎

P-15 人体の脂肪酸代謝の非侵襲的計測法開発

岐阜大・工・生命、(株)ノーベル*

○吉田敏、中田俊昭、*川島勝、*田村豊

昨年まで、ヒト毛髪や口腔粘膜を用いて、脂質変動や脂肪酸組成を非破壊的に測定できることを報告してきた(脂質栄養学会、生化学会)。今回、新しく口唇を直接赤外分析できるシステムを開発し、口唇表面に現れた摂取不飽和脂肪酸の変動を測定できたことを報告する。

【方法】FTIR装置(TravelIR; SensIR社、アメリカ)に特殊なATRアダプターを取り付け、口唇表面2mm径程度の領域の赤外スペクトルをin vivoで簡便に測定できるシステムを新規に構築した。600mgDHA(Docosahexaenoic acid)トリグリセリド強化ヨーグルト(100g)を摂取し一定時間後に、口唇表面より抽出した脂質を、TLC、FTIR、GCMS(GC-MateII, JEOL)などで定法により脂質および脂肪酸分析を行った。

【結果と考察】最初、50代の男性でDHAを摂取後、どのような時間経過でDHAが口唇表面に現れてくるかを、口唇表面の赤外スペクトルを測定しシス型二重結合由来でDHAに特徴的な 3014cm^{-1} 付近の赤外吸収をモニターすることで追跡した。その結果、摂取後5時間程度でDHAが口唇表面に現れ、その後再吸収されていくことを見出した。Controlの食事ではそのような増加は見られなかった。また、口唇近くの皮膚組織では9時間程度の観察の間でも皮膚表面へのDHAの出現は測定できなかった。口唇表面から脂質成分を抽出して分析したところ、ジグリセリド画分にDHAが増大していることを確認した。20代前半(22~24)の男子学生12名、40~60代(41~63)の男性14名を対象に、DHA強化ヨーグルトとControlとして大豆油強化ヨーグルトを摂取してもらい、口唇表面の赤外スペクトルの時間変化を測定したところ、20代では2時間程度でDHAが速やかに口唇表面に出てくるが、40~50代では4~5時間程度掛かる事が確認でき、表面出現時間に年齢差があることが判明した。これらのことより、人体で高度不飽和脂肪酸の代謝(吸収から組織への取り込み速度など)を非侵襲的に測定できることが示唆された。

P-16 脂質代謝解析を目的とした DNA マイクロアレイ 解釈システムの開発

○高原義之、小林朋子、嶽本和久、ファルマフロンティア株式会社、
足達哲也、辻本豪三 京都大学大学院薬学研究科ゲノム創薬科学分野
川原弘三、大崎研、株式会社ワールドフュージョン

【目的】DNA マイクロアレイ (DNA-MA) は網羅的に分子レベルの発現情報を与えてくれるが、そのデータから生物活動を読み取る過程が困難である。我々は、脂質代謝解析に目的を絞り、研究者が DNA-MA データから容易に生物活動を読み取れるシステム (データベース及びソフトウェア)、bioSpace Explorer を開発した。ゲノムワイド分子ネットワークとして機能 (パスウェイ: PW) 単位で生物現象の全体像を把握出来るように本システムを設計した。このシステムの能力を検証した。

【方法】3T3-L1 細胞に分化誘導を行い、誘導後 14 日目から α リノレン酸 (α -LA) (100 μ M) 又は PPAR γ アゴニストであるトログリタゾン (Tro) (10 μ M) 存在下で、さらに 7 日培養した。分化誘導前、-2 日を P1、14 日目を P2、21 日目を P3、 α LA 存在 21 日目を P4、Tro 存在 21 日目を P5 として、この 5 点の細胞の DMA-MA (Affymetrix, Mouse Genome 430 2.0 Array) データを取り、bioSpace Explorer で解析した。

【結果】3T3L1 の分化に伴って各 PW 構成分子が PW 単位でまとまって一定方向に発現変動した (表 1)。

表1 パスウェイメンバーのまとまった発現変動

パスウェイ	P2(14日)/P1(-2日)	P3(21日)/P2(14日)	P5(Tro, 21日)/P2(14日)
インスリンシグナル	↓	↑	↓
Wntシグナル	↓	↑	↓
脂肪合成	↓	↑	↑
脂肪燃焼(β 酸化)	↓	↑	↑
脂質トランスポート	↑	↑	↑
PPAR γ シグナル	↑	↑	↑

↑	発現亢進	↓	発現減少
---	------	---	------

脂肪細胞分化後期(P3)は前期(P2)と脂質代謝が大きく異なった。Tro(P5)は脂肪細胞分化促進に働くだけでなく、 β 酸化等の PW を PW 単位で発現亢進させた。 α LA(P4)は PW 単位の変動を引き起こすことはなかったが、PPARBP、RXR γ 、UCP-2、adrenergic receptor β 3、の発現増加が大型脂肪細胞の脂肪燃焼促進の方向を示した。

【考察・結論】bioSpace Explorer により、 α LA や Tro の生物作用の分子的背景を容易に把握出来ることがわかった。さらに、①脂肪細胞分化過程で PPAR γ 発現が上昇しただけでは、脂肪合成や燃焼は亢進せず、他の因子が必要なこと。②Tro は PPAR γ の発現亢進だけでなく PPAR α の発現亢進も行うことを見出した。さらに、③脂肪細胞分化後期に脂質燃焼促進が誘導されることから、この時期特徴的に発現亢進する GPCR や転写因子を DNA-MA データより抽出し、脂質燃焼促進誘導分子候補とした。

P-17 オビルピーハの果肉および種子に含まれる脂肪酸

岩手県工業技術センター、岩手県農業研究センター*、陸前高田市総合営農指導センター**、(有)神田葡萄園***、東北大学農学部****

○及川和志、小浜恵子、大野 浩*、金野廣悦**、熊谷和司***、金浜耕基****

【目的】 岩手県内で栽培が進められている中央アジア原産のグミ科植物 *Hippophae rhamnoides* L. (ロシア名:オビルピーハ、中国名:沙棘)は、その果実に2%程度の脂質を含む。これまでに我々は、果実全体としての脂肪酸組成およびビタミン含量について検討を行い、先の第15回大会で報告した¹⁾。

続く本研究では、果実の部位による成分的差異を明らかにするため、果実を果皮・果肉部と種子部に分別して脂肪酸組成を分析した。また、果実の大部分が果汁に加工されることから、果実から果汁製品に移行もしくは搾汁残渣に残留する脂質成分についての検討も行ったので、併せて報告する。

【方法】 H17年度に結実したロシア系統 (*H. rhamnoides* ssp. *mongolica*) およびヨーロッパ系統 (*H. rhamnoides* ssp. *rhamnoides*) の果実を手摘み採取し、分析まで-80℃で凍結保存した。分析時、解凍した果実の果皮・果肉と種子に分別し、均質化した後、それぞれの粗脂肪を常法にて、脂肪酸組成を脂質の酸分解抽出および三フッ化ホウ素メタノールによるメチルエステル誘導体化を前処理とするキャピラリーGC法にて分析した。

【結果および考察】 果実全体を対象とした脂肪酸組成の分析では、ロシア系統はヨーロッパ系統に対してパルミトレイン酸 (C16:1n-7) の割合が高く、一方、ヨーロッパ系統ではオレイン酸 (C18:1n-9) の割合が高いことを報告している¹⁾。果実を部位別に分けた今回の検討では、果皮・果肉に含まれる脂肪酸は、ロシア系統ではパルミチン酸とパルミトレイン酸が大部分を占め、オレイン酸の割合が低いのに対し、ヨーロッパ系統ではパルミトレイン酸の割合が低く、オレイン酸の割合が高かった。種子は、両系統共にオレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸が主要な構成脂肪酸であり、パルミトレイン酸の割合は低い。

以上より、系統間で違いが認められている果実の脂肪酸組成は、果皮・果肉部に含まれる脂肪酸に起因することが明らかとなった。なお、果汁に含まれるオイル分(1~2%)の脂肪酸組成は、果皮・果肉部と同様であった。

引用文献 1. 及川和志 ほか:脂質栄養学, 15 (2), p178 (2006)

本研究は、先端技術を活用した農林水産研究高度化事業(H16~18年度・農林水産省)の小課題「多機能性新規ベリー産地化技術の確立と新加工品の開発」として実施したものである。

P-18 魚油の給与が烏骨鶏の卵黄中 n-3 系脂肪酸組成に及ぼす影響

- 1) 島根大学生物資源科学部、2) 島根県立出雲農林高等学校、
3) 島根大学医学部環境生理学

○栗野貴子¹⁾、吉川靖²⁾、長島康成²⁾、橋本道男³⁾

【目的】一般的な産卵鶏の卵の脂肪酸組成は飼料中の油脂の影響を受けやすいことが知られているため、飼料中の油脂源が卵黄中の脂肪酸組成に及ぼす影響に関して数多く報告されている。一方、愛玩鶏として古くから飼育されている烏骨鶏は、近年では産業動物としての利用が広がり、卵やその加工品が消費されているが、烏骨鶏の生理や代謝に関しては不明瞭な点が多い。そこで、本研究では魚油給与による烏骨鶏の卵黄中の n-3 系脂肪酸組成に及ぼす影響について検討した。

【方法】烏骨鶏（143 日齢）を、0%区（市販飼料のみ）、3%区（市販飼料に魚油 3%添加）および 5%区（市販飼料に魚油 5%添加）の 3 区（各区 20 羽）に分け、飼料と水を自由摂取させ、平飼いし、定期的に採取した卵黄中の脂肪酸組成をガスクロマト法で分析した。魚油中のエイコサペンタエン酸（EPA）とドコサヘキサエン酸（DHA）濃度はそれぞれ 56mg/g と 139mg/g であった。

【結果】試験飼料給与開始後、7 日から 16 日の卵黄中の脂肪酸組成の経日変化を調査したところ、3%区と 5%区の DHA が 0%区と比べ増加する傾向が認められた。逆にアラキドン酸（AA）は、魚油を給与した 2 区が共に 0%区に比べて減少した。給与開始 2 ヶ月後においては、3%区と 5%区の AA は 0%区と比べ有意に ($p < 0.01$) 減少し、EPA と DHA は 0%区に比べ、3%区と 5%区で有意に ($p < 0.01$) 増加した。n-6/n-3 比は 0%区が 14.0、3%区が 5.1、5%区が 3.9 となった。DHA 含量（生卵黄 1g あたり）は 0%区が 3.5mg であったのに対し、3%区が 12.3mg、5%区が 14.7mg であり、魚油の給与により約 4 倍に増加した。5%区の卵黄一個（平均約 11g）あたりの EPA と DHA 量はそれぞれ、約 20mg と 160mg であった。また、調理後の魚油強化烏骨鶏卵には魚油臭は認められなかった。

【考察および結論】魚油給与開始後、1 週間から 2 週間で卵黄中 DHA の割合が増加し、AA は減少したが、EPA については有意な増加が認められなかった。しかし、2 ヶ月後には EPA は DHA と同様に魚油給与区で明らかに増加したことから、飼料に含まれる脂肪酸が卵黄中の脂肪酸組成に及ぼす影響は脂肪酸の種類と給与期間により異なるものと思われる。

P-19 天然アユ脂質中のドコサペンタエン酸

○齋藤洋昭(中央水研)・岡部正也(高知内水漁セ)

【目的】 アユは日本(極東アジア)特有の淡水魚で、香魚とも呼ばれ、姿や食味の良さから国内で広く好まれている。河川の釣りの代表種として親しまれ、最近では盛んに養殖もされている。その脂質成分については、散発的な報告があるに過ぎないことから、本報告では、機能性脂質成分である高度不飽和脂肪酸(PUFA)に着目し、詳細に検討した。

【方法】 高知県の河川で採集した天然アユと配合飼料で8ヶ月間飼育した養殖アユについて、Folchの方法により脂質を抽出し、脂質クラスや脂肪酸組成を調べた。主要クラスの脂肪酸はメチルエステル化やDMOX誘導体化し、GCやGCMSを用いて決定した。

【結果と考察】 脂質含量は、養殖アユでは比較的高い含量(2-5%)を示したものの、天然アユは1%前後と少脂であり、栄養状態の相違を示していた。主要クラスである、トリアシルグリセロールやホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリンなどの脂肪酸組成を調べたところ、養殖アユでは、14:0、16:0、18:0、16:1n-7、18:1n-9(オレイン酸)、18:1n-7、18:2n-6(リノール酸)、20:5n-3(イコサペンタエン酸:EPA)、22:6n-3(ドコサヘキサエン酸:DHA)が主要脂肪酸だった。特に高含量のリノール酸が見出された。これは、餌として与えた配合飼料が起因であると推定された。一方、天然アユでは、蓄積脂質にオレイン酸やリノール酸、DHAが少なく、18:3n-3が相当量含まれていた。この原因は餌の付着珪藻類にあると推定された。また、極性脂質に相当量の22:5n-3(ドコサペンタエン酸:DPA)が含まれていた。以上の結果、天然・養殖で明らかな相違が見出され、脂肪酸類が鍵成分として、判別指標となりうることが明らかとなった。また、天然アユに特異的に見出された高含量DPAの原因は、アユ組織中のDHA生合成活性が低いためと推定された。淡水魚においても、DHAの合成は容易ではないことが示唆された。一般に、魚類はDPAをほとんど持たないため、天然アユは特異な脂肪酸組成であることが明らかとなった。

【結論】

- 1) 養殖アユにオレイン酸、リノール酸が高い含量で見出された。
- 2) 天然アユに18:3n-3、DPAが相当量見出された。

P-20 DHA 結合型リン脂質の抗血小板活性化因子(PAF)作用

備前化成株式会社

○金田 輝之、久山 徹、羽田 尚彦

【目的】海洋生物であるイカには、sn-1 位に脂肪酸がアルキル結合し、sn-2 位には主にドコサヘキサエン酸(DHA)がアシル結合しているリン脂質が含まれていることが知られている。魚油には DHA がトリグリセリドの構成脂肪酸として多く含まれており、魚油の機能性の研究は進んでいる。一方、DHA の結合したリン脂質についての研究は非常に少ない。そこで我々は、イカに含まれる DHA 結合型リン脂質に着目し、PAF の作用に対する影響について検討を行った。

【方法】[サンプル調製]:原料のスルメイカおよびカツオ卵巣を凍結乾燥後、裁断し、エタノールで抽出および濃縮を行った。この抽出物をさらにクロロホルム:メタノール:水=80:40:30(v/v/v)で液々分配し、クロロホルム層を濃縮することでリン脂質画分を得た。[PAF 受容体結合阻害]:200 μ g/mL 濃度のサンプルとヒト由来の血小板をインキュベーションした後、放射線標識したリガンドを添加し結合量をシンチレーションカウンターで測定した。[血小板凝集抑制活性]:1000 μ g/mL 濃度のサンプルとウサギ由来の多血小板血漿をインキュベーションした後、PAF を添加し凝集を惹起させた。血小板の凝集能は透過度より測定した。[PAF 投与致死の抑制]:Crj:ICR マウスにサンプルを 1500mg/kg または 3000mg/kg 投与した後、1 時間後に PAF を静脈から投与し生死の確認を行った。

【結果】[サンプル調製]:リン脂質含量 68.8%のイカリン脂質と 73.4%のカツオ卵巣リン脂質画分を得た。リン脂質 73.6%の大豆リン脂質は食品添加物を購入し、魚油は自社製品を用いた。[PAF 受容体結合阻害]:イカリン脂質は 200 μ g/mL の濃度で PAF の受容体結合阻害活性(63%)を示した。その他のサンプルは PAF の受容体結合阻害活性をほとんど示さなかった。[血小板凝集抑制活性]: PAF 惹起による血小板凝集能を、イカリン脂質は 1000 μ g/mL の濃度で 55%阻害した。[PAF 投与致死の抑制]:イカリン脂質投与群(1500mg/kg)は 10 匹中 3 匹が生存し、他のサンプルと比較して致死の抑制傾向が観察できた。

【考察】イカリン脂質は PAF 受容体に親和性があり、PAF 惹起による血小板凝集を抑制することから、PAF 受容体に対して拮抗作用を示すことが確認できた。イカリン脂質経口摂取により、マウスの PAF 投与による致死を抑制する傾向を示した。イカ由来の DHA 結合型リン脂質は *in vitro* および *in vivo* において抗 PAF 作用を有することが分かった。

P-21 海蛇油の摂取が老齢マウスの遊泳持久力に及ぼす影響

東京農工大学大学院¹⁾、農研機構食品総合研究所²⁾、女子栄養大学³⁾、富士製薬株式会社⁴⁾

○張貴華¹⁾、白井展也²⁾、鈴木平光³⁾、清水永二⁴⁾

[目的] 近年、先進諸国における社会の高齢化及び生活習慣の都市化によって、運動不足による体力の低下が問題化しており、滋養強壮性のある食品成分の摂取による体力の増強に関する研究が注目されている。エラブ海蛇 (*Laticauda semifasciata*) は西太平洋に広く分布し、その油には滋養強壮性があることが経験的に知られている。また、前回の学会で、我々は若齢マウスにおいて海蛇油摂取の遊泳持久力増加効果があることを報告している。本研究では、老化に伴う持久力低下の予防食材の探求のため、海蛇油の摂取が老齢マウスの遊泳持久力に及ぼす影響を検討したので、その結果を報告する。

[方法] 6%ラード、6%魚油または6%海蛇油を含む3種類の飼料を調製し、53週齢の雄性 Crlj:CD-1 (ICR) マウスにそれぞれの飼料を16週間与えた。遊泳実験は、開始前及び終了時点で行い、マウスの尾部に体重の2%に相当するおもりを付加し、23°C、水深25cmの水槽中で行った。16週目の最終の遊泳実験後、マウスを実験食で3日間飼育してから、1%のおもりを付加して5分間遊泳させた後、頸椎脱臼法で屠殺した。その後速やかに後大静脈より血液、肝臓及び大腿骨格筋を採取して、血漿中のグルコース、遊離脂肪酸及び乳酸濃度を、骨格筋中のグリコーゲン及び乳酸含量を、そして肝臓中のグリコーゲン含量を測定した。

[結果] 終了時の海蛇油群の遊泳時間はラード群より長い傾向を示し、魚油群より有意に長かった。開始前に比べ、終了時の遊泳時間はラード及び魚油群で低下する傾向が見られたが、海蛇油群だけは増加する傾向が観察された。海蛇油群の血中及び骨格筋中の乳酸含量はラード及び魚油群より有意に低かった。一方、海蛇油群の血漿グルコース及び肝臓中のグリコーゲン含量は魚油群より有意に高かったが、ラード群とは有意な差が認められなかった。

[考察] 海蛇油の摂取が老齢マウスの持久力の改善にも効果的であることが明らかになった。この改善効果は老齢マウスの遊泳中の血中及び骨格筋中における乳酸蓄積の低下と関係しているように思われる。しかしながら、同じようにn-3多不飽和脂肪酸を含んでいる魚油を摂取させたマウスには遊泳時間の増加が認められなかった。このことから、海蛇油中に特異的に含まれているn-3多不飽和脂肪酸以外の成分が、老齢マウスの遊泳持久力の改善に寄与していると考えられる。

[結論] 本研究により、海蛇油の摂取は老化に伴い低下するマウスの持久力を改善することが明らかになった。

P-22 メタボリックシンドロームモデルラット (SHR.Cg-*Lepr^{cp}*/NDmcr) の大脳皮質・海馬神経細胞膜のコレステロールレベルに対する降圧薬の影響

○篠塚和正¹、窪田洋子³、籠田智美¹、紫藤治²、國友勝¹、橋本道男²

¹武庫川女子大・薬、²島根大学・医・環境生理、³日本薬科大学

【目的】SHR.Cg-*Lepr^{cp}*/NDmcr (SHR-cp)は、肥満、高血圧、高脂血症と高インスリン血症を遺伝的に併発するメタボリックシンドロームモデル動物として新しく開発されたラットである。今回我々は、SHR-cpの大脳皮質および海馬における神経細胞の膜分画コレステロールレベルに対する降圧剤（アムロジピンおよびモキシニジン）の影響を検討した。

【方法】SHR-cpをコントロール群、アムロジピン投与群（8 mg/kg/day）およびモキシニジン投与群（4 mg/kg/day）の3群に分け、各薬物を9週間1日1回経口投与した後、大脳脂質・海馬の神経細胞膜を単離し、界面活性剤不溶性膜分画コレステロール量を測定した。また、実験開始前後の各ラットの血圧および血清脂質値（総コレステロールおよび中性脂肪）を測定した。

【結果と考察】アムロジピンおよびモキシニジンの9週間経口投与はそれぞれ収縮期血圧を有意に低下させた。また、両薬物投与により血清コレステロール値は有意に増加していた。さらに、大脳皮質および海馬の界面活性剤不溶性膜分画コレステロール量においても両降圧薬投与により有意に増加した。

アルツハイマー病発症の原因蛋白の一つであるアミロイドβ蛋白の脳室内注入により誘発された空間認知機能障害ラットでは、大脳皮質および海馬における神経細胞膜の界面活性剤不溶性膜分画コレステロール量が増加することが見出されている¹⁾。以上のことから、SHR-cpラットにおいて、降圧剤（アムロジピンおよびモキシニジン）の長期投与は脳内コレステロール代謝に影響を及ぼし、記憶学習機能に影響する可能性が示唆された。

1) Hashimoto M. et al., (2005) BBA-Mol & Cell Biol. Lipids 1738: 91-98

P-23 植物ステロールを含むジアシルグリセロールとセルロース投与におけるラット血清脂質濃度について

千葉県立衛生短大・栄養学科

○細山田康恵

[目的] 植物ステロールは、コレステロール(CH)の代わりに胆汁酸ミセルに取り込まれ、血中 CH を低下させる。また、食物繊維は十二指腸における脂肪の分解を促進し、CH と共に吸収されると考えられている。今回、高 CH 食投与時に、セルロースの有無が血清脂質濃度及び後腹壁脂肪重量などに影響を及ぼすか検討することを目的とした。

[方法] 4 週齢 SD 系雄ラットを 1 週間予備飼育し、AIN-93 組成に準じた基礎飼料に、油脂は植物ステロールを含むジアシルグリセロール 10%を用いて普通食とした。また、普通食と同様の飼料に 0.5%CH と 0.25%コール酸ナトリウムを添加し、高 CH 食を調製した。普通食でセルロース無 (-N)、有 (+N) と高 CH 食でセルロース無 (-HC)、有 (+HC) の計 4 種類の実験飼料を調製し、2 週間投与した。実験飼料投与終了後、体重増加量、飼料摂取量、肝臓、後腹壁脂肪、糞重量と血清脂質濃度、肝臓の CH やトリグリセリドなどの測定を行った。

[結果] 体重増加量、腎臓重量では、各群間における差はなかった。肝臓重量は、セルロースの有無に関係なく、高 CH 食で有意に肥大していた。後腹壁脂肪、睪丸周辺脂肪重量は、高 CH 食で普通食より低値を示す傾向にあった。糞重量は、+HC>+N>-HC>-N の順に低値を示した。血清総 CH は、高 CH 食が普通食より高値を示した。HDL-CH は、高 CH 食が普通食より低値を示した。血清トリグリセリド、リン脂質ともに各群間における有意差はなかった。肝臓中 CH、トリグリセリドは、普通食より高 CH 食で有意に高値を示した。

[考察] セルロースの有無による血清コレステロール低下効果は認められなかった。これは、セルロースの投与期間が短期間であったことが原因と考える。また、後腹壁脂肪、睪丸周辺脂肪重量が、高 CH 食で普通食より低値を示す傾向にあったのは、ジアシルグリセロールの脂肪を抑える効果とセルロースの糞便増加によるものと推定される。

[結論] 植物ステロールを含むジアシルグリセロールとセルロースの短期投与では、血清脂質濃度の低下は認められなかった。また、後腹壁脂肪、睪丸周辺脂肪重量が、高 CH 食投与で普通食投与より低下傾向を示したことから、油脂とセルロースの相乗効果が期待される。

P-24

メタボリックシンドロームモデルラットに対する
 γ -オリザノール投与の影響

1) 島根大学実験動物, 2) 島根大学医学部, 3) SHR 研究会, 4) 島根難病研究所
○川上 浩平¹⁾, 下崎 俊介¹⁾, Sultana Razia²⁾, 土倉 覚³⁾, 頓宮 美樹¹⁾,
村田 幸治⁴⁾, 亀井 勉⁴⁾, 小林 裕太²⁾, 山田 高也¹⁾

【目的】近年, ライフスタイルの変化により, メタボリックシンドロームの患者数が増加している。亀井らは, γ -オリザノールを米飯に添加すると, 高コレステロール血症の患者のみ血中コレステロールレベルを低下させることを報告した。今回, 我々はレプチン受容体変異を伴う肥満・高血圧自然発症ラットの SHR/NDmcr-cp/cp (SHR/cp) に γ -オリザノールを与えその影響を検討した。

【方法】8週齢の雄性SHR/cpを13匹および対照ラットとしてWKY/lzm (WKY)13匹を用いた。両系統とも2群に振り分け, 対照群は普通食自由摂取群, 実験群は0.5% γ -オリザノール添加食自由摂取群とし, 水道水を自由飲水させた。実験期間は12週間とした。測定項目は体重, 血圧, 摂餌量, 飲水量, 尿糖および糞中の総胆汁酸とした。また, 実験開始前および投与後12週目に採血を行い, 病態の指標であるトリグリセリド, 総コレステロールおよび血糖値を測定した。試験終了後に放血し, 主要臓器の重量測定を行った。

【結果と考察】体重は, SHR/cp の対照群が $591.2 \pm 11.9\text{g}$, γ -オリザノール群が $577.0 \pm 10.0\text{g}$, WKY の対照群が $446.8 \pm 6.9\text{g}$, γ -オリザノール群が $447.4 \pm 5.2\text{g}$ であった。 γ -オリザノール摂取量は SHR/cp では平均 311mg/kg , WKY は 238mg/kg であった。SHR/cp は対照ラットの WKY と比較して著しい肥満を示した。血圧は両系統ともに, 対照群と γ -オリザノール群には差が認められなかった。また尿糖, トリグリセリド, 総コレステロール, 血糖についても抑制効果は認められなかった。以上より, レプチン受容体変異を有する SHR/cp は肥満の進展に伴い血中パラメータの増悪が認められ, 典型的なメタボリックシンドロームのモデルとなりうることが示された。しかし今回の検討では γ -オリザノール摂取による肥満抑制, 糖尿病発症遅延, コレステロール等の脂質代謝の改善は認められなかった。今後, γ -オリザノール摂取量の体重増加に伴う漸増なども含め更なる検討が必要である。

P-25 カノーラ油を摂取した脳卒中易発症高血圧自然発症 ラットの腎臓 COX-2 発現

財団法人食品薬品安全センター秦野研究所薬理¹、同病理²、金城学院大学薬学部³

○内藤由紀子¹、桑形麻樹子²、永田伴子²、大原直樹¹、奥山治美³

【目的】これまでわれわれは、脳卒中易発症自然発症高血圧ラット (SHRSP) に唯一の脂肪源としてカノーラ油を摂取させると、高血圧に関連する疾患の進行促進や、心臓および腎臓の炎症性血管機能障害を伴って、生存日数が短縮することを報告している。そこで本実験では腎臓に注目し、10w/w% カノーラ油を8週間摂取させた SHRSP の腎臓の変化をさらに検討した。【方法】SHRSP を2群に分け、それぞれ10w/w%カノーラ油または大豆油含有粉末飼料を摂取させた。摂取第8週に腎機能検査を、摂取期間終了後に血液生化学検査を行った。また腎臓の組織学的検査では、組織切片をヘマトキシリン-エオジン染色して観察すると同時に、COX-2抗体で免疫組織化学法による染色を行った。【結果】腎機能および血液生化学には両群間で差は認められなかった。一方、投与期間終了後の組織学的検査では、両群で認められた慢性腎症および細動脈の中膜および外膜肥厚は、カノーラ油群でより悪化していた。免疫組織化学染色法により、macula densa細胞でのCOX-2発現は両群で認められたが、観察した切片中、COX-2発現macula densa細胞を持つ傍糸球体装置の割合は、カノーラ油群で約52%、大豆油群で約25%であった。【結論】10w/w%カノーラ油を8週間摂取したSHRSPの腎臓では、傍糸球体細胞からのレニン分泌調節に関与しているmacula densa細胞でのCOX-2での発現が増加しており、腎臓の血圧調節機能が変化している可能性が示唆された。このことは、これまでわれわれが報告した、カノーラ油を摂取したSHRSPの高血圧促進と関連していると考えられる。

P-26 魚油摂取によるマウスの血糖上昇抑制に対するアディポネクチンの影響

女子栄養大学¹、食品総合研究所²

○樋口智之¹、白井展也²、西塔正孝¹、鈴木平光¹

【目的】近年の我が国における生活習慣の欧米化の進行に伴い、2型糖尿病患者およびその予備軍の増加が問題となっている。我々は糖尿病予防に魚油が寄与すると考え、魚油摂取による血糖低下の機構解析を行なっている。以前、我々はマウスの血糖値は魚油を8週間以上摂取し続けることによって、ラードを摂取した場合よりも有意な低値を示すことを報告した(脂質栄養学、13巻2号、105頁)。また、魚油の摂取は血漿インスリン濃度に対して影響せず、血漿アディポネクチン濃度を増加させることから(脂質栄養学、15巻2号、156頁)、アディポネクチンが血糖低下に影響を及ぼしている可能性が考えられた。そこで本研究では、血糖上昇抑制に対するアディポネクチンの影響を調べるために、飼育期間における血漿インスリンおよびアディポネクチン濃度の経日変化を検討した。

【方法】6%ラードおよび6%魚油をそれぞれ含む飼料を4ヶ月齢の雄性Crlj:CD-1(ICR)マウスに与えた。飼育期間を4週目、8週目および12週目とし、それぞれの飼育期間終了後に24時間絶食させて解剖し、血液および肝臓を採取した。得られた血漿および肝臓を用いて、血糖値、血漿インスリン、血漿アディポネクチン濃度を測定した。

【結果】ラードを摂取したマウスの血糖値は飼育期間を経るに従って増加したが、魚油を摂取したマウスの血糖値はあまり変化しなかった。魚油群の血糖値はラード群に比べてすべての期間において低い傾向を示し、特に飼育期間8週目におけるラードおよび魚油群の血糖値はそれぞれ 197.3 ± 24.0 mg/dlおよび 95.3 ± 6.0 mg/dlで、12週目においてはそれぞれ 234.3 ± 36.2 mg/dlおよび 133.7 ± 11.8 mg/dlで、魚油群の血糖値はラード群に比べて有意に低かった。血漿インスリン濃度はそれぞれの飼育期間において有意差は認められなかった。しかし、血漿アディポネクチン濃度はすべての飼育期間においてラード群よりも魚油群において高い傾向があり、12週目のラード群および魚油群における濃度はそれぞれ 8.8 ± 1.3 μg/mlおよび 14.9 μg/mlで有意差を示した。

【考察】魚油摂取によるマウス血糖値の上昇抑制にはアディポネクチンが関与している可能性があるように思われる。

P-27 高血圧自然発症ラットの収縮期血圧に及ぼす α -リノレン酸の影響

日清オイリオグループ(株) 中央研究所

○関根 誠史、笹貫 志保、青山 敏明、竹内 弘幸

【目的】 α -リノレン酸(ALA)の摂取は、ヒトにおいて高血圧発症リスクを低減させることが知られている。本研究では、異なる量のALAを含む食用油を高血圧自然発症ラットに投与し、血圧に対するALAの効果を観察するとともに、食用油のALA含量と収縮期血圧の関係について検討した。

【方法】 実験動物には、7週齢の高血圧自然発症ラット(SHR/Izm)のオスを用いた。ラットに試験油を1mL(0.92g)強制経口投与し、4時間後に非観血式血圧計(MK-2000、室町機械(株)製)を用いて、ラットの尾部で収縮期血圧を測定した。試験は対照に高オレイン酸ベニ花油(ALA 0.2%)を用い、サラダ油(ALA 8.8%)、調合油(ALA 19.8%)、フラックス油(ALA 49.3%)を投与したときの収縮期血圧を対照と比較した(n=8)。

【結果】 サラダ油群の収縮期血圧は、対照と比較して有意な差はなかったが、低い傾向(対照と比較して95%)であった。調合油群の収縮期血圧は対照より有意に低かった(同88%)。フラックス油群の収縮期血圧は、対照より有意に低かった(同93%)。

【考察】 本研究の結果から、ALAを含有する食用油の投与は、収縮期血圧を抑制することが明らかとなった。試験油中のALAレベルと収縮期血圧の変化の関係を見ると、ALAレベルが20%程度まで、収縮期血圧が直線的に抑制されていた。しかし、それ以上ALAを含むフラックス油を投与しても、さらに収縮期血圧が抑制されることはなかった。従って、ALAの割合が20%以上のとき、ALAは収縮期血圧に対して、より効果を発揮すると考えられた。

【結論】 高血圧自然発症ラットに試験油を投与した本研究から、20%以上ALAを含む食用油の投与は、高血圧を改善することが示唆された。

P-28 カルニチンの老齡脳機能改善効果と神経細胞保護効果

東京都老人総合研究所、老化ゲノム機能研究チーム

○田中康一、岩本真知子、脇 初枝、小林 悟

【目的】 L-カルニチン（以下、カルニチン）は、ミトコンドリアでの長鎖脂肪酸の β 酸化に必須の生体物質でありエネルギー代謝に重要な役割を果たしている。近年、カルニチンはこの他に多様な生理活性を有することが明らかになりつつある。本研究では、カルニチンの高齢者の認知機能改善に向けた栄養補助物質としての可能性を探るため、老化促進マウスおよび初代培養神経細胞を用いてカルニチンの記憶学習への効果と虚血ストレスに対する神経細胞保護効果について検証した。

【実験】 老化促進モデルマウス P8 系 (SAMP8) を 2 群に分け、実験群は 200mg/kg 体重のアセチル-L-カルニチン (ALCAR) を飲料水から 3 ヶ月間与えた。対照群には水道水を与えた。空間認知記憶テスト課題であるモリス型水迷路試験を用いカルニチンの記憶学習能への効果を判定した。ラット胎児 (E18) より調製した初代培養神経細胞を用いて培養 14 日目に、低酸素 (95%N₂-5%CO₂)・低グルコースに 2 時間暴露した。通常の培地にて酸素存在下さらに 24 時間培養した後、生存神経細胞数を WST8 assay および免疫細胞染色にて調べた。

【結果と考察】 ALCAR を投与した SAMP8 では対照群に比べ、水迷路試験のプローブテストにおいてプラットホームのあった領域での遊泳時間が他の領域より有意に延長し、空間認知機能が改善されることが明らかとなった。

神経細胞を低酸素・低グルコース状態に暴露すると細胞生存率が減少したが、培地に ALCAR を添加することにより神経細胞の生存率が濃度依存的に増加した。また抗 MAP2 抗体による細胞染色の結果、低酸素・低グルコースではグリア細胞に比べ、神経細胞死が強く誘導され、ALCAR はその神経細胞死を濃度依存的に抑制することが示された。これらの結果から、カルニチンは老化による学習記憶能低下の改善や脳梗塞等の脳虚血性疾患による神経細胞死防御に有益な効果を有することが明らかとなった。

P-29 **胎児性水俣病モデルラットの脳機能における n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取の影響**

国立水俣病総合研究センター臨床部¹⁾、九州大学病院薬剤部²⁾、
湧永製薬ヘルスケア研究所³⁾

○宮本謙一郎¹⁾、若宮純司¹⁾、村尾光治¹⁾、江頭伸昭²⁾、守口 徹³⁾

【目的】胎児期に低濃度メチル水銀曝露により出生した仔ラットの学習・記憶能や聴性脳幹反応(ABR)等の脳機能における n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取の影響を明らかにする。

【方法】Wistar 雌ラット 3 週齢より n-3 系添加飼料及び欠乏飼料を与え、10 週齢になった時点で交配し、n-3 系添加飼料及び欠乏飼料のみの 2 群とそれらの群の妊娠 2 日目から 19 日目まで 18 回メチル水銀(MeHg) 1 mg/kg/day を経口連続投与した群の 2 群の計 4 群 (n=13) で実験を行った。測定は生まれた仔ラットの 7~12 週で 8 方向放射迷路試験、10~15 週で選択的正反応試験、ABR 測定、16~17 週で水迷路試験を実施し、n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取の影響を検討した。

【結果】正選択反応時間は 4 群間で有意な変化は見られなかったが、n-3 系多価不飽和脂肪酸欠乏飼料で飼育し、妊娠期に MeHg 曝露で生まれた仔ラット群は他の 3 群に比較して有意に、8 方向放射迷路試験では、正選択数の減少、誤エラー数の増加が認められ、水迷路試験では、遊泳時間の増加及び遊泳距離の延長が観察された。ABR 測定では II~V 波の潜時の延長が認められたが、n-3 系多価不飽和脂肪酸添加飼料で飼育し MeHg 曝露で生まれた群では上記の測定項目の改善効果が認められた。

【考察及び結論】MeHg は胎児の脳機能に影響を及ぼし、n-3 系多価不飽和脂肪酸は胎児毒性を抑制する可能性が示唆された。

P-30 Effects of *Hilsa ilisa* fish oil on the atherogenic lipid profile and glycaemic status of streptozotocin-treated type 1 diabetic rats

Ishtiaq Mahmud^a, Shahdat Hossain^b, Abdul Hannan^c, Liakot Ali^c, Michio Hashimoto^b

^aDepartment of Biochemistry and Molecular Biology, University of Dhaka, Bangladesh,

^bEnvironmental Physiology, Shimane University School of Medicine, Izumo 693-8501, Japan

^cDepartment of Pharmacology, Research Division, BIRDEM, Dhaka-1000, Bangladesh

Purpose: The prevalence of diabetes is increasing world widely including in Bangladesh. Fish oil is reported to provide a host of health benefits in various diseases including diabetes. *Hilsa (Hilsa ilisa)* is the most popular fatty fish in our country. Thus the effects of oral administration of *Hilsa ilisa* fish oil on the lipid profile, platelet aggregation, oxidative status and glycaemic control of streptozotocin-induced diabetic model rats were evaluated in this investigation.

Methods: Extracted fish oil at a dose of 1 g oil/kg bodyweight per day was administered to the control, non-diabetic as well as diabetic rats. After 3 weeks of fish oil feeding, rats were killed and plasma samples were prepared for biochemical analyses.

Results: Plasma total cholesterol decreased in both the non-diabetic and diabetic rats by 35 and approximately 10%, respectively, and triglyceride fell by 69 and 20%, respectively, compared with control rats. Fish oil feeding decreased non-esterified fatty acids (NEFA) by 29% in diabetic rats but the NEFA level in non-diabetic rats was unaffected. In non-diabetic and diabetic rats, platelet aggregation decreased by 49 and 37%, respectively, and total anti-oxidant status increased by 18 and 17%, respectively, after fish oil feeding. Insulin levels increased by 27% in the fish oil-fed non-diabetic rats, whereas insulin levels were markedly decreased in diabetic rats. Glucose levels were not altered at all and fructosamine levels decreased by 29% only in fish oil-fed diabetic rats.

Conclusion: The results of the present study suggest that *Hilsa ilisa* fish oil may ameliorate the atherogenic lipid profile, platelet hyperaggregation and the anti-oxidative defence of STZ-diabetic rats and the amelioration is thought to be independent of the effects of *Hilsa* on glycaemic control.

P-31 *Pleurotus ostreatus* mushroom ameliorates atherogenic lipid in hypercholesterolaemic rats

Nuhu Alam¹, Sheikh Md. Ruhul Amin,² Shahdat Hossain,³ Shahjalal Hussain³ and Ishtiaq Mahmud⁴

¹Department of Botany, Jahangirnagar University, Savar, Dhaka-1342, Bangladesh; ²Project Director, National Mushroom Development and Extension Centre, Savar, Dhaka, Bangladesh. ¹Department of Botany and ²Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Jahangirnagar University, Savar, Dhaka-1342, Bangladesh.

³Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, University of Dhaka, Dhaka-1000, Bangladesh.

Purpose: Since long mushroom is known to retain many medicinal values and being recognized as one of the important food supplements. However, its consumption is extremely limited in Bangladesh. One reason probably being that the health benefits derived from edible mushrooms are largely unknown. Thus, one of the objectives of the present study was to generate awareness of the beneficial effects of edible mushroom *Pleurotus ostreatus* on hypercholesterolemia.

Methods: Forty young female Long Evans rats (97±11 g) were fed a basal diet containing: (i) no mushrooms (normocholesterolemic control rats; NC); (ii) 5% powder of *P. ostreatus* mushroom (normocholesterolemic + mushroom rats; NC+MS); (iii) 1% cholesterol (high cholesterol; hypercholesterolaemic (HC) rats); or (iv) 1% cholesterol plus 5% mushroom powder (HC+MS rats).

Results: The feeding of 5% powder of the fruiting bodies of *Pleurotus ostreatus* mushrooms to HC+MS rats reduced their plasma total cholesterol by approximately 28%, LDL-cholesterol by approximately 55%, triglyceride by approximately 34%, non-esterified fatty acid by approximately 30% and total liver cholesterol levels by > 34%, with a concurrent increase in plasma HDL-cholesterol concentration of > 21%. However, these effects were not observed in NC+MS rats. Mushroom feeding significantly increased plasma fatty acid unsaturation in both normo- and HC rats. Plasma total anti-oxidant status, as estimated by the oxidation of 2,2'-azino-bis-[3-ethylbenz-thiazoline-6-sulphonic-acid], was significantly decreased in mushroom-fed HC rats, concomitant with a decrease in plasma total cholesterol.

Conclusion: The present study suggests that *Pleurotus ostreatus* mushroom supplementation provides health benefits, at least partially, by acting on the atherogenic lipid profile in the HC condition.

P-32 **Synaptic plasma membrane-bound acetylcholinesterase activity is not affected by docosahexaenoic acid-induced decrease in membrane order**

Shahdat Hossain, Michio Hashimoto, Toshio Shimada^a and Osamu Shido

Department of Environmental Physiology, and ^aDivision of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Shimane University School of Medicine, Izumo, Shimane 693-8501, Japan

Purpose: Brain neuronal membrane-bound acetyl cholinesterase (AChE) is a targeted enzyme for the efficacious treatment approach of Alzheimer's disease (AD), neurodegenerative disease where beneficial effects with docosahexaenoic acid (DHA, C22:6,n3) is suggested. We thus studied the effect of administration of DHA on the synaptic plasma membrane (SPM) fluidity, if any, and subsequent influence of fluidity on the cortical SPM-bound AChE activity in male Wistar rats.

Methods: DHA was orally administered at a dose of 300 mg/Kg BW/day to rats for 12 wks against gum Arabic solution as a vehicle fed with controls. After 12 wks of administration the rats were then killed, brain cortexes were separated and SPMs were prepared for the measurements of membrane fluidity, reactive oxygen species, lipid peroxide, phospholipids, and cholesterol and fatty acid compositions.

Results: DHA levels in the SPM increased significantly by 16% over levels in control rats concomitant with an increase in the molar ratio of DHA to arachidonic acid. SPM order, assessed by 1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene, which measures order of the bulk internal hydrophobic lipid core, decreased significantly in the DHA-fed rats. Lateral mobility of both global and annular lipids measured by pyrene also increased. AChE activity of the SPM was unaffected, and SPM phospholipid contents increased in the DHA-fed rats, with a concomitant decrease in the cholesterol/phospholipid molar ratio. Lipid peroxide and reactive oxygen species, indicators of tissue oxidative stress, decreased in both the cerebral cortex synaptosome and homogenate of the DHA-fed rats. Arrhenius plot showed a break point in AChE activity at 22 °C and 24 °C in plasma membranes from DHA-fed and control rats, respectively.

Conclusion: The present experiment indicates that chronic administration of DHA does not affect synaptic AChE activity and evoke oxidative stress, although it increases the fluidity of the global and annular lipids of rat SPM.

P-33 Comparative effects of oyster mushrooms on plasma lipid profile and liver and kidney functions-related parameters of hypercholesterolaemic rats

Sheikh Md. Ruhul Amin,¹ Nuhu Alam², Asaduzzaman Khan³ and Shahdat Hossain³

¹Project Director, National Mushroom Development and Extension Centre, Savar, Dhaka, Bangladesh; ²Department of Botany and ³Department of Biochemistry and Molecular Biology, Jahangirnagar University, Savar, Dhaka-1342, Bangladesh

Purpose: Mushroom is recently being recognized as one of the important food items in developing country. Thus the assessments of mushroom's benefits on health and disease, its cultivation, development and endeavor for extension are under way. As preliminarily steps, we estimated the relative effects of three oyster mushrooms namely, *Pleurotus ostreatus*, *Pleurotus sajor-caju* and *Pleurotus florida* on the plasma lipid profile and liver and kidney functions-related parameters.

Methods: Thirty five Long Evans rats were divided into five groups namely, (i) normal basal-chow diet-fed normocholesterolemic control rats, NC; (ii) a basal chow diet with 1% cholesterol (high cholesterol, HC)-fed hypercholesterolemic rats, HC; (iii) 1% HC diet with 5% powder of *Pleurotus ostreatus*-fed rats, PO+HC; (iv) 1% HC diet with 5% powder of *Pleurotus sajor-caju*-fed rats, PS+HC; and (v) 1% HC diet with 5% powder of *Pleurotus florida*-fed rats, PF+HC. NC rats acted as the control of the HC rats. After 5 weeks of feeding, the rats were killed and plasma was prepared for biochemical analyses.

Results: The plasma cholesterol levels of the HC rats increased by 50% as compared to those of the NC rats, indicating that dietary cholesterol induced the rats hypercholesterolemic. The feeding of mushrooms to these HC rats reduced the plasma total cholesterol level by 26, 36 and 17%, respectively, in the PS+HC, PS+HC and PF+HC rats. Triglyceride levels decreased significantly only in the former two mushroom-fed groups. Plasma high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) levels invariably changed, while the plasma low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) levels significantly decreased in all the mushroom-fed groups with a concurrent increase of the [HDL-C]/[LDL-C] ratio, when compared to those of the HC rats. Serum bilirubin, creatinine, total body urea nitrogen levels were not affected by the mushroom feeding.

Conclusion: At least from the health hazardous perspectives, it can be concluded that oyster mushrooms do not have detrimental effects on the liver and kidneys, rather may provide health benefits for the cardiovascular-related complications by decreasing the atherogenic lipid profiles.

P-34 神経幹細胞の分化・増殖能に及ぼす *cis-9, trans-11*-共役リノール酸の影響

島根大学医学部環境生理学

○奥井俊之、橋本道男、片倉賢紀、紫藤 治

【目的】乳製品や反芻動物に多く含まれる *cis-9, trans-11*-共役リノール酸 (CLA) の脳機能賦活物質としての可能性を検討するために、CLA が神経幹細胞のニューロンへの分化能と自己増殖能に及ぼす影響を検討した。

【方法】神経幹細胞は、妊娠ラット (E14.5、Wistar rat) の胎児大脳半球を摘出し、ニューロスフェア法により単離・継代培養して得られた。神経幹細胞を CLA 存在下あるいは非存在下で培養し、①神経幹細胞からニューロンへの分化能は、細胞核に特異的に染まる Propidium iodide (PI) と Tuj-1 (ニューロンマーカー) 陽性細胞との割合を、②神経幹細胞増殖能は、PI 染色細胞に対する BrdU (増殖細胞マーカー) 陽性細胞の割合をそれぞれ計測して検討した。

【結果】①CLA による神経幹細胞のニューロンへの分化能は、CLA 濃度 0~1 μM において、濃度依存的に有意に増加し、CLA 濃度 1 μM で最高値を示した ($P<0.05$)。②神経幹細胞の増殖能はコントロール群 (CLA 非存在下) と比較して、CLA (10 μM) 存在下で有意に減少した ($P<0.05$)。

【考察】CLA の神経幹細胞への作用として、神経幹細胞の増殖を抑制し、ニューロンへの分化を促進することが明らかになったことから、CLA は神経再生促進効果を有し、脳機能賦活物質としての可能性が示唆された。また、神経幹細胞の脳室内への移植研究においても、神経幹細胞のニューロン分化の運命決定、あるいは分化促進に役立つと考えられる。

【結論】本研究から、CLA は神経幹細胞の増殖を抑制し、ニューロンへの分化を促進する作用を有することが示唆された。今後、CLA による神経幹細胞のニューロンへの分化促進効果に関わる作用機序を明らかにするため、転写因子の解析をも含め、さらに検討する必要がある。

P-35 急性毒性、一般毒性及び中枢神経毒性からみた エトキシキンの安全性評価

高知女子大学生生活科学部¹⁾、東京海洋大学海洋科学部²⁾、
ケミン・ジャパン株式会社³⁾
渡邊浩幸¹⁾、松本やよい¹⁾、後藤直宏²⁾、角田 淳³⁾、小出達也³⁾、
和田 俊²⁾

【目的】エトキシキンは、飼料原料用の合成抗酸化剤として広く使用されているが、その安全性が危惧されている。我々は、急性毒性、一般毒性及び中枢神経毒性の観点からエトキシキンの安全性評価内容について見直し、エトキシキン代替物の必要性を提案した。

【実験Ⅰ 急性毒性】

〈方法〉SD系 (Cr1j:CD) ラット (6週齢)、雌雄各5匹を使用した。被験物質をゾンデおよび注射筒を用いた強制経口投与とし、1回、2.5mL/kgの容量で単回投与した。

〈結果〉雄は5例中4例で投与後6日目までに、雌は5例中5例が投与後4日目までに死亡した。

【実験Ⅱ 嗜好性及び自発運動量への影響】

〈方法〉SD系 (Cr1j:CD) 雄ラット (4週齢、各群6匹) を使用した。AIN-93G ビタミン及びミネラル混合を用いた対照食に対して、エトキシキンを0.0075%、0.075%、0.1%、0.3%、0.75%及び1.5%を添加したエトキシキン食を調製した。ラットには、飼料及び水を自由に与えてケージ内に放置し、試験期間中の飼料の摂取量を測定した。また、飼育6日目に、個別型行動軌跡解析装置による行動軌跡測定を行い、軌跡の総計を解析して、総運動量を算出し、自発運動量とした。

〈結果〉

① 飼料嗜好性

7日間の摂餌量は、エトキシキン食群では、エトキシキン濃度が高まるにつれ摂食量が低下し、0.0075%エトキシキン食と比較して、0.3%食から有意な低下が認められた。なお、エトキシキン1.5%食では、体重増加はほとんどなかった。

② 自発運動量

自発運動量は、0.0075%エトキシキン食と比較して、0.75%及び1.5%濃度の場合において、有意な低下が認められた。

【考察】エトキシキンの概略の半数致死量 (LD₅₀) は1,000~2,000mgの間であった。死後の解剖の結果、胃に病変が限局しており、肺の充・出血を認めたことから、胃粘膜の刺激、出血、吸収により、急性循環器障害により死亡したと考えられた。また、嗜好性や自発運動量に影響を及ぼすことから、中枢神経系を介した毒性を示す可能性が推測される。

【結論】エトキシキンの毒性について見直す必要があるとともに、近い将来、エトキシキンの代替物の開発が望まれる。

C-1 コレステロールと総死亡—むしろ高い方が安全—

富山大学 和漢医薬学総合研究所
浜崎智仁

コレステロールは動脈硬化を引き起こすため危険との考え方が定着している。しかし、この考え方は考え直す必要が出てきた。その理由として、500人に一人の割合で存在する家族性高コレステロール血症がある。家族性高コレステロール血症はコレステロール値が300mg/dL以上のことが多く、治療しなければ、心筋梗塞で一般的寿命より10年ほど早めに死亡することが多い。そこで、家族性高コレステロール血症患者を多量に含んだデータでは、コレステロールの危険性が過大評価されることになる(今までの全てのデータがそうになっている)。大多数(99.8%)の日本人に役立つデータは、家族性高コレステロール血症を除外したものがよい。

次に、コレステロールと総死亡率との関連を見ておくことが重要になる。総死亡率で見ると、コレステロール値は高めの方が安全で、恐らく260mg/dLあるいは280までは問題なく、250前後が一番死ににくい。逆に低いと危険なのだ。ところが最近の動脈硬化学会のガイドには、両者の関係がわざと記載されていない。

1997年度の動脈硬化学会のガイドラインには有名なコレステロールと冠動脈疾患の危険度との関係を示したグラフがあるが、このグラフは信じられないようなデータ取り扱い上の捏造がある。2004年のガイドでは220以上は異常で、ほかに危険因子がなくても240を超えれば薬剤を用いる治療域となると。しかし、総死亡率から見れば240以上を治療すると一番死ににくい人に投薬するという矛盾に直面する。

食事療法に関しても、高コレステロール血症の治療は矛盾点が多く、現在までのところ有害性を示すものはあるものの、有益性を示すものはあまりない。つい最近まで、コレステロールの観点からバターよりマーガリンといわれていた。ところがマーガリンはリノール酸が多すぎる。トランス酸までたくさん入っている。コレステロールが多いからといって、脂っこい魚が敬遠され、EPA・DHAの摂取を減らしていた。こんなことをすれば心筋梗塞が増えるに決まっている。事実、「日本脂質介入試験の地域対照追跡調査」では、食事指導を受けていた人の方が心筋梗塞の罹患率が3倍近く増えている。

今後、コレステロールから食品を検討するのはやめたほうがいい。

C-2 健康長寿と脂質栄養—脳機能維持における脂質の役割—

自治医科大学附属大宮医療センター 神経内科

植木 彰

脳は特殊な臓器である。脳の重量は全体重の 1.5%程度に過ぎないが、消費エネルギーは全身の消費量の 20%にも及ぶ。脳は多くの酸化ストレスにさらされているながら、しかも脳には酸化ストレスへの防御システムが弱い。また、脳はエネルギー源としてはブドウ糖しか使えず、ブドウ糖を必要としている。さらに脳はトリプトファンなど神経伝達に関連する多くのアミノ酸や、神経細胞膜を構成する脂肪酸やコレステロールを必要としている。脳は糖、たんぱく質、脂質、抗酸化物質、ビタミン・ミネラルを必要としているだけでなく、これらの栄養素は貯蔵されないことより絶えず補給されなければならないことである。

我々はアルツハイマー病 (AD) を代表とする認知症患者の食行動を分析してきた結果、AD 患者では健常対象とは極端に異なる食行動異常があり、最大の特徴は、野菜を摂らないことと、甘いものを大量に摂ることの 2 点であった。野菜を摂らないことは抗酸化物質や葉酸の欠乏を意味している。甘いものの大量摂取はブドウ糖の代謝に必要なビタミン B 群の欠乏をもたらす。すなわち AD は栄養学的に見ると欠乏症と考えられる。一方、認知機能を維持している群は肉、魚、卵、乳製品など動物性食品と野菜の摂取量が多い点に特徴があった。すなわち健康長寿者ほど何でも食べており、特に動物性たんぱく質の摂取の多さが目立った。さらには、脂質においても飽和脂肪酸、n-3 多価不飽和脂肪酸、n-6 多価不飽和脂肪酸、コレステロールのすべてにわたって摂取が多かった。

AD の危険因子としての脂質摂取過剰のデータは主として欧米での調査結果である。確かに肉の摂取量が 1 日あたり 300g の米国人においてはコレステロールや飽和脂肪酸、n-6 多価不飽和脂肪酸の害の問題が出てくる、しかし肉の摂取が 1 日あたり 83g に過ぎない日本人の場合には、欧米のデータをそのまま当てはめることはできず、むしろあまりに厳格な食事指導はかえって低栄養をもたらす恐れがある。

脳機能維持には健康三原則の運動、栄養、睡眠が関係している。さらに、脳の場合には普段から脳を使うこと、社会参加をすること、日常生活機能が自立していること、感動を日々新たにすること、できる限り精神的ストレスを避けること、好きなことに打ち込むことなど複雑な要素が入ってくる。特定の食品に魔法の価値を見出すのではなく、食事そのものを楽しむことが必要である。

C-3 健康長寿と脂質栄養—高齢者の食生活再考—

女子栄養大学 名誉教授
長谷川 恭子

1. 表題の市民公開講座講師の資格ありや？
脳梗塞発症暦 一年未満
2. ‘長寿’ と ‘健康長寿’
3. ‘生活習慣’ と ‘生活習慣病’
4. 健康指標のひとつとしての ‘血液検査値’
5. 高齢社会における脂質栄養面での ‘食’
6. 高齢者実生活の落とし穴：水分補給の重要性