

## 招待講演 Fads2 ノックアウトマウスによるアラキドン酸と DHA の新機能の発見

New insight into arachidonic and docosahexaenoic acid function using delta-6 desaturase-null mice

イリノイ大学 食品栄養学科 准教授  
中村 学

哺乳類にとってアラキドン酸(ARA)とドコサヘキサエン酸(DHA)はエイコサノイドとドコサノイドを通じて重要な生理機能を担っているが、その機能の全要はまだ明らかにされていない。従来、体内合成能力が機能解明の障害となっていた。ω6脂肪酸を食餌から除くとARA欠乏の起こる前にリノール酸欠乏による皮膚障害が起こり、ARA欠乏症の解明は不可能となる。同様にω3脂肪酸を食餌から除くとDHAの減少に伴いω6脂肪酸22:5n6が増加し、DHAの機能を一部分補うと見られる。この体内合成系を不活化するため当研究室はFads2遺伝子ノックアウトマウス(Fads2<sup>-/-</sup>)を作製した。Fads2<sup>-/-</sup>はリノール酸とα-リノレン酸の充分含まれた餌を与えられたにもかかわらず、強度の皮膚炎、雄の生殖不能、腸潰瘍、脂肪肝等を発症した。皮膚炎は潰瘍性であり4ヶ月齢をすぎると突然発症し急激に悪化する。この症状はリノール酸欠乏による乾性の皮膚炎とは異なるものである。雄の生殖不能は精子形成がアクロゾーム新成の段階で停止し、無精子症となることによる。精巣組織は6週齢ですでに異常がみられる。腸の潰瘍は小腸盲腸結合部および十二指腸に発現する。潰瘍に先立ち杯細胞の減少が観察される。脂肪肝は主に肝小葉の門脈近辺から発達する。皮膚炎と腸潰瘍はARA投与により完全に防止されるが、DHA投与は効果がない。雄の精子形成と生殖能力はDHA投与により完全に回復するが、ARA投与は効果が低い。脂肪肝はARAもしくはDHA投与により防止される。Fads2<sup>-/-</sup>によって新たに発見されたこれらの病状の一部にはエイコサノイドの不足が関与していると思われるが、それ以外の未知の機構の関与も推測される。Fads2<sup>-/-</sup>は、引き続きARAとDHAの機能の解明に有用な役割を果たすことが期待される。

In mammals, arachidonic acid (ARA) and docosahexaenoic acid (DHA) play important physiological roles as precursors of eicosanoids and docosanoids, respectively. However, a full scope of the function of these fatty acids is yet to be elucidated. A major obstacle is endogenous synthesis of ARA and DHA from precursors. It is not possible to create ARA deficiency by dietary manipulation without depleting linoleic acid, which is an essential component of skin ceramides. Also, DHA deficiency cannot be created without a compensatory increase in 22:5n6. To overcome these obstacles, we created mice lacking the *Fads2* gene that encodes the first step of ARA and DHA synthesis. When *Fads2*<sup>-/-</sup> mice were fed a diet lacking ARA and DHA but containing sufficient linoleic and alpha-linolenic acid, they exhibited phenotypes including severe dermatitis, male infertility, intestinal ulcer and fatty liver. The dermatitis of the *Fads2*<sup>-/-</sup>, which was distinct from dry, scaly dermatitis observed in classic essential fatty acid deficiency, was ulcerative, manifested suddenly after 4 months of age, and worsened rapidly. *Fads2*<sup>-/-</sup> males exhibited complete arrest of sperm development at the stage of acrosome biogenesis, which was observed as early as 6 weeks of age. Intestinal ulcer was located in duodenum and the ileo-cecal junction, being more prominent in the latter. A decrease in goblet cell number was preceded to the development of ulceration. In liver, lipid droplets were primarily localized in a periportal area. Dietary ARA prevented dermatitis and intestinal ulcer, whereas dietary DHA was ineffective. The male fertility and sperm formation were fully recovered by dietary DHA, whereas ARA was only partially effective. Either ARA or DHA supplementation prevented fatty liver. Although some of these phenotypes are likely due to reduced eicosanoid formation, the exact mechanism is yet to be elucidated. In conclusion, previously unknown ARA and DHA functions were identified using the *D6D*-null mouse, which will continue to be a useful tool to investigate the mechanism underlying ARA and DHA functions.

#### 中村 学 プロフィール

1976 年東京大学畜産獣医学科卒業後，獣医師として岡山県北酪農業協同組合に勤務。  
1986 年カリフォルニア大学デイビス校大学院入学。1992 年栄養学博士号取得。ニュー  
ヨーク州立大学ストーニーブルック校，テキサス大学オースチン校を経て，2000 年よりイリ  
ノイ大学アーバナシャンペーン校勤務。現在食品栄養学科准教授。生化学，分子生物学  
の技術を使い必須脂肪酸の機能と代謝を中心に研究。2008 年栄養学の基礎研究への貢  
献を認められ米国栄養学会よりストックスタッド賞を受賞。2010 年学部学生の指導への貢  
献でイリノイ大学よりガードナー賞を受賞。

ランズ賞 学術賞

## 海洋生物由来の機能性脂質の探索と化学構造の解析

独立行政法人 水産総合研究センター 中央水産研究所

齋藤 洋昭

近年生理機能から注目されているドコサヘキサエン酸(DHA; 22:6n-3)やイコサペンタエン酸(IPA, 20:5n-3)などのn-3高度不飽和脂肪酸(n-3 PUFA)は、その供給の多くを海洋生物に依存している。海洋は3次元の世界で、様々な生物種が知られているが、含まれる脂質成分で実用化されているものはDHA, IPAなど一部に限られ、未知の脂質や脂肪酸の存在が期待されている。

私達は、主に海洋生物を対象に、含まれる脂質成分を探索し、有望な原料を見出すとともに脂肪酸類の化学構造を明らかにしてきた。現在、DHAの主たる供給源であるマグロなどの高度回遊性魚類では、多くの魚種が高含量のDHAをすべての部位に有し、回遊という生態がその起因の一つであることを明らかにした。また、深海にはシロウリガイやヨモツヘグイニナ(*Ifremeria nautilei*)などが世界中の熱水噴出口や冷湧水噴出孔付近で様々な分化している。これらの動物の多くは、化学合成細菌を共生し、共生細菌は地球内部からの湧水中の化学成分を利用して生命活動を行い、生み出した栄養を宿主に提供している。イオウ酸化細菌を共生するシロウリガイ(*Calyptogena phaseoliformis*)のPUFAが、n-1, n-4, n-7非メチレン中断型PUFAのみで構成されることを明らかにし、20種類以上の新規脂肪酸すべての化学構造を決定した。これらのn-4族PUFA類は化学合成生態系に特有で、これらの二枚貝がn-4PUFAのみで再生産を行うことから、種々の海洋動物に必須とされたn-3PUFAが、これらの軟体動物に必要なことも明らかになった。一方、ヨモツヘグイニナも化学合成細菌に栄養を依存しているが、そのPUFAは、主成分がアラキドン酸やIPAであった。化学合成生態系にはn-4族PUFAのみを含む生物と、n-3, n-6PUFAを持つ種があり、それぞれ独立した共生系を有することが分かった。海洋の生物や微生物には、n-3, n-6PUFAという従来型の脂肪酸を含め、n-4PUFAなど多種多様な脂肪酸群が存在し、特に、これら多彩な脂肪酸を産生する化学合成細菌の多様性や順応性が明らかとなった。n-3及びn-6PUFAは、ヒトへの様々な生理機能が知られているが、n-7PUFAの補償経路なども徐々に明らかになりつつある。今後n-4PUFAには、新たな生理機能が期待される。

ランズ賞 産業技術賞

## DHA 結合型リン脂質の機能性に関する研究

日油株式会社食品研究所<sup>1</sup>, 日油株式会社食品事業部<sup>2</sup>  
大久保 剛<sup>1</sup>, 日比野英彦<sup>2</sup>

我々は長年、魚油に多く含まれるn-3系脂肪酸の研究を進めてきた。n-3系脂肪酸に代表されるのはドコサヘキサエン酸(以下DHA)であるが、一口に脂肪酸(DHA)と言っても幾つかの分子種が存在する。特に我々は極性脂質のリン脂質(ホスファチジルコリン)にDHAが結合している脂質に着目してきた(以下PC-DHA)。PC-DHAはもともと、理化学研究所と分化誘導物質のスクリーニングを実施している時に同定された分子であった。そのため、我々はこの分子が生命維持に重要な役割を果たしているのではないかと考え、全合成して複数の生理機能を検証した。

PC-DHAはsn-2位のDHAと塩基のコリンを1分子内に有する興味深い脂質である。我々は今まで、抗炎症作用、REM睡眠増加効果などを見出してきた。前者に関してはリン脂質の吸収性の高さから効率よくDHAを取り込むことが想定され、後者に関してはコリンがアセチルコリンの前駆体としてコリン作動性ニューロンに作用している可能性が示唆された。この他にも学習機能向上作用、抗がん作用などが明らかになった。このように先に物質があったため原料から製品化する一般的な流れとは逆にこの分子が多く含まれている原料の探索を行った結果、イクラを給源として製品化を達成した。更に、我々はヒトに対する生理機能として睡眠研究に取り組んだ結果、動物実験と同様にREM睡眠増加効果を認めた。2007年にShiraiらが検証したPPAR $\alpha$ のアゴニストであるフィブレート系薬剤の投与で睡眠リズムがシフトしたという知見がある(Biochem Biophys Res Commun. 2007; 357(3): 679-82)。本来DHAもPPAR $\alpha$ のアゴニスト活性があることが知られているが、PC-DHAの方がトリグリセライド型DHAよりも強い活性を示した(未発表)。また、DHA結合型リン脂質は血液脳関門を通過することが知られており、このことからPC-DHAが脳内に取り込まれ、コリンとDHAの双方からREM睡眠に影響をもたらしている可能性が示唆された。

近年、日本糖尿病学会や日本睡眠学会でも提唱しているが、睡眠とメタボリックシンドロームには強い相関関係があることが知られている。我々は、直接的に睡眠が関与しているかは立証していないが、脂質代謝をPC-DHAが改善する効果も見出している。以上、PC-DHAには今後も更なる生理機能の可能性が期待される。

最後に、本研究を推進するに当たり足利工大・小林敏孝教授、佐賀大学・柳田晃良教授(現西九州大学)をはじめ関係各位の先生方に深く感謝申し上げます。

ランズ賞 奨励賞

## n-3 系脂肪酸欠乏マウスを用いた DHA に関する研究

麻布大学 生命・環境科学部

原馬 明子

必須脂肪酸である n-3 系脂肪酸は、しそ油やアマニ油、魚油や海洋動植物に含まれることから、日常生活で食する機会は限られ、意識して摂取しなければ欠乏しがちな脂肪酸である。その中でもドコサヘキサエン酸(DHA, 22:6n-3)は、中枢神経系組織に選択的に分布し、脳機能に重要な役割を果たしており、動物実験のみならず、疫学、臨床試験などでも実証されつつある。私は、これまで n-3 系脂肪酸欠乏の妊娠マウスに n-3 系脂肪酸を摂取させた後の胎仔期の脳内 DHA の蓄積速度に差異のあることを見出した。また、n-3 系脂肪酸欠乏状態と脳高次機能との関係を明らかにする目的で、n-3 系脂肪酸欠乏マウスの情動行動について解析を行っている。

胎仔期での DHA 蓄積速度の測定では、n-3 系脂肪酸欠乏妊娠マウスの飼料を妊娠確定日(ED1)または、妊娠第 3 三半期(ED13)に n-3 系脂肪酸欠乏飼料から n-3 系脂肪酸正常飼料に交換した。ED1 に n-3 系脂肪酸正常飼料に交換した場合、胎仔脳 DHA 濃度は、正常飼料で飼育した母獣の胎仔脳 DHA と同様に上昇したが、出生時では正常新生仔レベルにまでは到達しなかった。また、ED13 で飼料を変えた場合では、胎仔脳内 DHA 濃度は、緩やかに上昇するものの、出生日でも正常群の 50%程度の回復に留まっていた。この研究において、脳形成の重要な時期にあたる周産期における DHA 供給が健全な脳形成や知能発達のために重要であることが証明されたと考えている。

一方、n-3 系脂肪酸欠乏マウスの情動行動は、試験前日より絶食を施したマウスをオープンフィールドの角に置き、中央に置いた飼料を摂食するまでの行動を不安レベルとして観察した。その結果、n-3 系脂肪酸欠乏マウスは正常マウスに比べて測定時間内の摂食率が低く、その傾向は、軽度のストレスとして 3 週間の個別飼育を负荷したグループでさらに顕著となった。このことから、脳内 DHA 濃度の低下は情動の制御機能を低下させ、不安や興奮状態に陥りやすくなっていることが示された。また、慢性のストレス負荷により、その程度が亢進することから、n-3 系脂肪酸欠乏状態のマウスは、通常よりもストレスに対する閾値が低下していると示唆された。

これからも、この領域での研究をさらに展開していきたいと考えている。

大塚賞 学術賞

## 魚介類摂取と糖尿病発症との関連について

国立国際医療研究センター 臨床研究センター 疫学予防研究部  
南里 明子

最近の欧米の研究から魚の摂取が多いほど糖尿病発症のリスクが高くなることが報告されており、環境汚染物質の糖代謝への悪影響が示唆されている。しかしながら、魚の摂取が多い日本人において魚介類摂取により糖尿病のリスクが高まるかどうかは明らかではない。本研究では、日本人における魚介類摂取と糖尿病発症との関連を検討した。

全国約 14 万名を対象とした「多目的コホート研究(JPHC Study)」(主任研究者:津金昌一郎国立がん研究センター部長)より、糖尿病の既往のない男性 22,921 名、女性 29,759 名を解析対象とした。魚介類摂取は食物摂取頻度調査票を用いて評価し、その後5年間の糖尿病発症は自記式調査により把握した。

5年間に男性 572 名、女性 399 名が糖尿病を発症した。男性では、魚介類摂取が多いほど糖尿病発症のリスクが低下する傾向を認めた(傾向性  $P=0.04$ )。摂取が最も多い群では少ない群に比べ、糖尿病のリスクが約 3 割低下した。女性では魚介類摂取と糖尿病発症との関連は認めなかった。男性において、魚を大きさや脂の量で分けて分析したところ、小・中型魚および脂の多い魚の摂取は糖尿病リスク低下と関連していたものの、大型魚および脂の少ない魚の摂取は関連を認めなかった。

男性において、魚介類、特に小・中型魚および脂の多い魚の摂取により糖尿病のリスクが低下する傾向を認めた。魚に多く含まれる n-3 系多価不飽和脂肪酸やビタミンDのインスリン感受性やインスリン分泌に対する好ましい効果が考えられる。しかしながら、欧米の研究では魚摂取と糖尿病との関連について一致した結果は得られておらず、魚摂取により糖尿病のリスクが上昇したという報告もある。その一方で、アジアの研究では魚摂取によるリスク上昇は報告されておらず、日本と欧米では、食べる魚の種類や調理法が異なることが結果の違いの理由の 1 つとして考えられる。(Am J Clin Nutr 2011;94:884-891)

共同研究者: 溝上哲也, 松下由実, Kalpana Poudel-Tandukar(国立国際医療研究センター 臨床研究センター 疫学予防研究部), 野田光彦, 高橋義彦(国立国際医療研究センター病院 糖尿病 代謝症候群診療部), 加藤昌之(国際協力医学研究振興財団), 大庭志野(国立保健医療科学院 生涯健康研究部), 井上真奈美, 津金昌一郎(国立がん研究センター がん予防 検診研究センター 予防研究部)

\*\*\*\*\* *Memo* \*\*\*\*\*

## シンポジウム I アラキドン酸の補給は必要か？

コーディネーター

金城学院大学 消費生活科学研究所

奥山 治美,

富山城南温泉第二病院, 理化学研究所 客員主幹研究員

浜崎 智仁

脳の主要な高度不飽和脂肪酸はアラキドン酸(AA,  $\omega 6$ )とドコサヘキサエン酸(DHA,  $\omega 3$ )であり, 体内でそれぞれリノール酸と  $\alpha$ -リノレン酸から作られる。胎児期, 乳児期にはこの生合成活性が弱く, AA や DHA は臍帯血や母乳を介して供給されている。したがって, 「育児用とくに未熟児用の粉ミルクには, 母乳が含む程度の AA と DHA を加えるほうが良い」, とするのが一般的な理解である。

リノール酸はほとんどの食品素材に含まれており, 一般に欠乏症は認められない。むしろ AA カスケードの亢進による過剰症(動脈硬化, 癌, アレルギー・炎症性疾患など)の存在が明らかとなってきた。  $\omega 3$  と  $\omega 6$  が互いに拮抗することもあり, 現在の食環境では,  $\omega 3$  系の摂取不足が指摘されている。

このような日本の食環境で, AA を主成分とするサプリメントが一般向けの市場に出された。そこで本学会は, AA 摂取量を倍増するようなサプリメントの安全性(危険性)を評価することとした。本シンポジウムは, 厚生労働科学研究費補助金によるアラキドン酸補給の安全性に関する研究(H22-食品-一般-002)のメンバーによる報告を中心としている。

浜崎 智仁 プロフィール

1971年千葉大学医学部卒業, 74年-78年マサチューセッツ工科大学, 千葉大学第二内科, 国立佐倉病院を経て, 83年より富山医科薬科大学(後に富山大学と合併)第一内科講師, 97年に和漢薬研究所教授。12年に退職後, 名誉教授。富山城南温泉第二病院。理化学研究所 客員主幹研究員。

奥山 治美 プロフィール

1968年 東大院・薬学研究科修了, 薬博, 薬学部助手。名古屋市立大学薬学部助教授, 教授を経て 2005年定年退職, 名誉教授。金城学院大学薬学部教授, 特任教授を経て 2012年に退職, 現在に至る。NGO 日本食品油脂安全性協議会(事務局, 金城学院大学消費生活科学研究所)にて, 油脂栄養の安全性に関する広報活動を継続中。

## S1-1 日本人のアラキドン酸レベルについて

女子栄養大学

鈴木 平光, ボインドグルン 金花, 山田 麻未

### 【目的】

日本人の血漿脂質におけるアラキドン酸レベルについてまとめられたデータは少ない。そこで、ここでは女子学生、中高年及び高齢者の食生活と血漿脂質中の多価不飽和脂肪酸の割合を明らかにすると同時に、血漿脂質中のアラキドン酸の割合に及ぼす魚油摂取の影響についても明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

まず始めに、女子大生の血漿脂質中のアラキドン酸等の割合に及ぼす魚油含有ヨーグルト摂取の影響について介入試験を行った。次に、漁村及び農村地域の中高年女性の食生活や魚食の多少と血漿脂質中のアラキドン酸の割合との関連性について検討した。

事業所に勤務する中高年における血漿脂質中のアラキドン酸等の割合に及ぼす精製魚油カプセルや精製魚油含有ドリンク摂取の影響について介入試験を実施した。また、S市役所に勤務する中高年の血漿脂質中のアラキドン酸等の割合に及ぼす魚油含有ヨーグルトの摂取の影響についても検討した。

さらに、高齢者の血漿脂質中のアラキドン酸等の割合に及ぼす魚油及び緑茶抽出物含有食品や魚油含有ヨーグルト摂取の影響について介入試験を行った。

なお、これらの試験は農研機構食品総合研究所ヒト試験に関する倫理委員会または女子栄養大学医学倫理委員会の承認を得た後、疫学的調査及び二重盲検法による介入試験を実施した。

### 【結果およびまとめ】

1. 女子学生、中高年及び高齢者の血漿脂質に占めるアラキドン酸の割合は、4.8～5.9%の範囲にあったが、これには日々の食生活が影響している可能性がある。
2. 通常摂取量とほぼ同量の魚油を3～6ヵ月間強化する事で、血漿脂質中のアラキドン酸の割合が変化することが認められた。しかし、DHAが多い魚油とEPAが多い魚油では影響が異なり、DHAはアラキドン酸を増加させ、EPAは減少させる傾向にあった。なお、この時、魚油摂取の影響は、1.0%以内であった。

#### 鈴木 平光 プロフィール

1974年 東京水産大学卒業。同大学院にて修士号取得。1982年 群馬大学大学院医学研究科修了(医学博士)。農林水産省食品総合研究所(現・独立行政法人)入省。同主任研究員を経て、1991年 機能生理研究室長。東京農工大学、茨城大学客員教授(兼務)を経て、2006年より 女子栄養大学教授、現在に至る。1990年 世界初のDHAシンポジウムのコーディネーター。主な著書、『魚を食べると頭が良くなる』(KKベストセラーズ)など。

#### ボインドグルン・金花 プロフィール

1988年 中国内モンゴル農業大学卒業。同大学「食品の栄養、衛生並びに畜産物利用」の担当講師。1999年 東京農工大学大学院農学研究科修士課程、2001年 千葉大学大学院自然科学研究科博士課程(農学博士)。2005年 千葉大学大学院自然科学研究科研究員として、特にモンゴル民族の伝統的な食品の生理機能性に関する研究を実施。2008年 女子栄養大学栄養科学研究所客員研究員、現在に至る。

#### 山田 麻未 プロフィール

2011年 女子栄養大学実践栄養学科卒業。同大学院栄養学専攻の修士課程へ特別奨学生として入学(管理栄養士)。2012年 香川綾奨励賞を受賞。現在、食品と皮脂の脂肪酸組成および皮膚の状態の関係について研究中。

## S1-2 中期多臓器発癌試験法によるアラキドン酸の発癌プロモーション作用への影響評価

(財)食品薬品安全センター 秦野研究所<sup>1</sup>, 岐阜薬科大学 放射化学研究室<sup>2</sup>, 金城学院大学 薬学部<sup>3</sup>

立花 滋博<sup>1</sup>, 齊藤 義明<sup>1</sup>, 青木 聡子<sup>1</sup>, 安藤 栄里子<sup>1</sup>, 立松 憲次郎<sup>2</sup>, 大原 直樹<sup>3</sup>, 永田 伴子<sup>1</sup>

アラキドン酸(ARA)は $\omega$ -6系多価不飽和脂肪酸であり, アラキドン酸カスケードを介して様々な生理活性物質が産生されるが, ARA 摂取による発癌性の検討は *in vitro* の評価系で変異原性がないという報告のみである. そこで, ARA の発癌プロモーション作用を評価する目的で中期多臓器発癌試験を実施した.

6週齢のF344系雄ラット100匹を1群20匹の5群に分け, このうち4群にはARA摂取に先立ち, 発癌イニシエーション(Init)処理として以下の5種類のイニシエータを投与した. まず, N-diethylnitrosamine(100 mg/kg)を単回腹腔内投与し, N-methyl-N-nitrosourea(20 mg/kg)を第1および2週に4回腹腔内投与し, 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride(40 mg/kg)を第3および4週に4回皮下投与した. また, N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine(0.05%濃度)を第1および2週に, dihydroxy-di-N-propylnitrosamine(0.1%濃度)を第3および4週に飲料水に混じて投与した(DMBDD処置). Init処置後1週間からARA摂取量が0, 60, 250および1000 mg/kg 体重となるようにARA含有油を混合した粉末飼料を24週間自由摂取させた. また, Init無処置群(溶媒投与)には高用量群と同じARA混餌飼料を与えた. ARA摂取期間中, 一般状態を毎日観察し, 体重および摂餌量を定期的に測定した. 摂取24週間後, 採血して血液学的検査を実施し, 全例を剖検して, 器官重量測定および組織学的検査を実施した.

1日当たりの平均ARA摂取量は低, 中, 高用量群でそれぞれ70, 292, 1183 mg/kg 体重, Init無処置群では1060 mg/kg 体重であった. Init処置した対照群と各ARA投与群間では, 一般状態, 体重, 摂餌量, 血液学的検査結果, 生存率, 担癌動物発生率に差はなかったが, 器官別腫瘍発生率では膀胱の乳頭腫が対照, 低, 中, 高用量群でそれぞれ1, 3, 5, 7例と高用量群では有意に発生頻度が高く( $p < 0.05$ ), また, ARA摂取用量の増加に応じて発生頻度が増加した( $p < 0.01$ ).

以上の結果から, 本試験条件下において, ARAは膀胱粘膜における乳頭腫発生を促進させる作用を有することが明らかとなった.

#### 立花 滋博 プロフィール

1993 年 酪農学園大学酪農学部獣医学科卒業後、同年（財）食品薬品安全センター秦野研究所に勤務、現在に至る。2003 年 日本毒性学会認定トキシコロジストを取得。

#### 永田 伴子 プロフィール

1977 年 東京大学農学部畜産獣医学科卒業後、同研究科修士課程にて家畜外科学を専攻し修士号を、新潟大学医学研究科博士課程にて神経病理学を専攻し、1984 年に博士号を取得。1989 年より（財）食品薬品安全センター秦野研究所病理学研究室に勤務、2011 年 同研究所研究顧問、現在に至る。

## S1-3 加齢ラットの生理機能に及ぼすアラキドン酸長期投与の影響

島根大学 医学部 生理学<sup>1</sup>, 島根大学 医学部 解剖<sup>2</sup>, 島根大学 医学部 眼科<sup>3</sup>, 武庫川女子大学 薬学部 病態生理<sup>4</sup>

橋本 道男<sup>1</sup>, 片倉 賢紀<sup>1</sup>, 井上 隆之<sup>1 2</sup>, 田邊 洋子<sup>1</sup>, 十萬 佐知子<sup>4</sup>, 三木 和博<sup>4</sup>, 海津 幸子<sup>3</sup>, 谷戸 正樹<sup>3</sup>

アラキドン酸(AA)は必須脂肪酸であり, 細胞膜の主要な構成脂肪酸である. ホスホリパーゼ A2 により細胞膜から遊離された AA は AA カスケードを介して, 生体の正常な機能を営む上で必要な様々な生理活性物質に変換される. しかしながら, 臨床的には多量の AA 摂取は炎症などの疾患を増悪することが知られているが, その詳細な検討はほとんどなされていない. 本研究では, 魚油抜き飼料で 2 世代にわたり飼育した若・老齢ラットに 13 週間にわたり AA を長期投与(240 mg/kg BW/day)し, 1)脳機能として空間認知機能, 2)網膜機能として網膜電図, 3)免疫能として NK 細胞活性, 4)下腿骨格筋脂肪酸組成, さらに 5)腎脂肪酸代謝への影響を検討した.

【結果・考察】1)空間認知機能の評価指標である参照記憶や作業記憶には有意な影響は認められなかったが, AA 投与ラットでは, すべての報酬餌をとりきるに要した時間(摂取所要時間)がコントロール群に比べて有意に低値を示した. AA 投与ラットでは, 大脳皮質の AA が有意に増加し, リノール酸が低下した. AA 摂取は, 加齢ラットの行動パターンに影響を及ぼす可能性が示唆された.

2)若齢ラットへ AA を投与する前と投与 1, 3, 6, 9 ヶ月後の網膜電図には有意な影響が認められなかった. 目下投与継続中である.

3)若齢ラットの NK 細胞活性は, AA 群ではコントロール群, DHA 群に比べて有意に低下したことから, AA 長期投与による免疫能の低下が示唆された.

4)AA 投与老齢ラットでは, 下腿骨格筋の速筋の AA が有意に増加し, リノール酸と DHA/AA 比が低下した. また速筋の活性酸素種(ROS)が増加した. 一方, 遅筋の AA 量には変化が認められなかったが, DHA と DHA/AA 比は有意に低下し, 過酸化脂質量が増加した. 組織学的観察では, AA 群速筋の単位面積当たりの筋細胞が占める面積が有意に減少した. AA の長期摂取は下腿骨格筋の酸化ストレスを増大させ, 加齢ラット速筋を委縮させる可能性が示唆された.

5)老齢ラットへの AA の投与は, 腎臓の AA 量を増加させ, EPA の低下と n-6/n-3 比の増加を惹起させた. 脂肪酸代謝産物は目下測定中である.

### 橋本 道男 プロフィール

1976 年 島根医科大学助手(生理学担当), 1986 年より 文部省在外研究員(米国シンシナチ大学医学部生理学講座). 2002 年 島根医科大学助教授(生理学担当), 島根大学医学部生理学講座環境生理学 准教授, 現在に至る. 主として, n-3 系多価不飽和脂肪酸による精神・神経疾患予防・改善効果の基礎研究と臨床応用について研究中.

## S1-4 老若マウスの脳機能に及ぼすアラキドン酸の影響

麻布大学 生命・環境科学部

守口 徹, 原馬 明子

n-6 系多価不飽和脂肪酸であるアラキドン酸(ARA)が乳児期の脳の成長・発達や機能維持に重要な脂肪酸であることに論をまたないが, 成長・発達後の成熟期から老齢期にかけての積極的な ARA 摂取の影響について検討した報告は少ない。そこで, n-3 系脂肪酸欠乏ならびに n-3 系脂肪酸正常飼料で, 飼育・繁殖した老齢(52 週齢)と成熟(16 週齢)マウスを用いて, ARA の長期投与による脳機能の影響を検討した。

n-3 系脂肪酸欠乏(n-3 Def)飼料, または, n-3 系脂肪酸含有(n-3 Adq)飼料で飼育・繁殖した ICR 系雄性老齢マウス(52 週齢)に ARA(240 mg/kg/day)を 12 週間, 毎日, 経口投与すると, n-3 Def ならびに n-3 Adq マウス共に自発運動の上昇もしくは その傾向が確認された。情動・脳機能に関わる高架式十字迷路試験, 新奇摂食抑制試験で ARA 投与に起因した作用は観察されなかったが, 運動協調性に関するロータロッド試験で, n-3 Def マウスの ARA 投与群では, 顕著な運動機能の低下が認められた。試験終了後の各個体から得られた血液および脳組織中の脂肪酸組成の解析では, n-3 Def, n-3 Adq 共に ARA の長期投与群によって, ARA を中心とした n-6 系脂肪酸の上昇と共に DHA を代表とする n-3 系脂肪酸を有意に減少させていた。同様に飼育・繁殖した若齢マウスに同量の ARA を毎日, 経口投与すると n-3 Def 群では, 3 週目から, 自発運動量の有意な上昇が認められた。この自発運動上昇の変化は, n-3 Adq 若齢マウスでは観察されなかった。また, 運動協調性試験では, 両飼料群の ARA 群は低下の方向を示したが, 有意差を得るまでには至らなかった。試験終了時の脳組織中の脂肪酸組成は, n-3 Def の ARA 投与群で ARA を中心とした n-6 系脂肪酸の有意な上昇と, n-3 系脂肪酸の顕著な低下が観察された。一方, n-3 Adq の ARA 投与群では, 脳組織内 ARA 濃度は上昇したものの, 総 n-6 系脂肪酸, 総 n-3 系脂肪酸量に変化は観察されなかった。

これらの結果から, 老齢期の ARA の慢性的な投与は, 自発運動量を上昇させ, 運動協調性を低下させる可能性が示された。また, 成熟期では ARA の投与時に脳組織内の n-3 系脂肪酸レベルが正常であれば, ARA 投与の影響は受けないが, 欠乏状態にあると, 老齢期と同様に自発運動量の上昇することがわかった。脳内脂肪酸組成の変化からも, ARA を中心とした n-6 系脂肪酸の上昇と共に DHA などの n-3 系脂肪酸を低下させ, n-3 系脂肪酸欠乏状態を引き起こす可能性があり, 注意する必要があると考えられた。

#### 守口 徹 プロフィール

1982年 横浜市立大学文理学部卒業, 同年 湧永製薬株式会社に勤務. 1989年 国立がんセンター, 1993年 東京大学薬学部 受託研究員(薬学博士). 1997年 米国国立衛生研究所(NIH) 研究員. 2008年 麻布大学 生命・環境科学部 教授, 現在に至る.

#### 原馬 明子 プロフィール

2003年 京都工芸繊維大学大学院修了, 同年 湧永製薬株式会社ヘルスケア研究所に勤務. 2009年 日本水産株式会社生活機能科学研究所 研究員. 2011年 京都工芸繊維大学 学術博士取得. 同年 麻布大学 生命・環境科学部 海洋素材機能解析研究室 特任助教, 現在に至る.

## S1-5 神経発達期における多価不飽和脂肪酸欠如の影響

理化学研究所<sup>1</sup>, 富山大学<sup>2</sup>

前川 素子<sup>1</sup>, 浜崎 景<sup>2</sup>, 吉川 武男<sup>1</sup>

統合失調症は、将来が囑望される思春前後に好発し、その人たちの未来を奪うことから大きな社会問題であり続けている。しかし、現状では発症メカニズムの理解は乏しく、さらに予防に関しては殆ど手つかずの状況であるため、病態の理解と予防法の開発が急務となっている。

統合失調症の発症メカニズムについては、脳の発達期におけるさまざまな侵襲が発症脆弱性形成の基盤になっている可能性が考えられてきた(「神経発達障害仮説」)。侵襲の一つとして栄養不足が想定されているが、この説は、「妊娠中の母親が戦争や飢饉により一時的に飢餓にさらされると子供の将来の統合失調症発症率が2倍に高まる」という複数の大規模な疫学研究の結果から認識されるようになった。飢饉では様々な栄養素の欠乏が考えられるが、1) 脳の構成成分のうち大脳髄質の約55%、大脳皮質の30%強が脂質であること、2) 脂肪酸は体内で合成出来ないものが多いため、脳発達期に脂肪酸を適切に摂取することは神経細胞の発生と成熟に欠かせないと考えられること、3) 統合失調症患者の赤血球膜や死後脳でDHAの減少が認められるなどの報告が多数あること、4) これまでに我々が行った解析から脂肪酸結合タンパク質をコードするFABP7遺伝子が統合失調症の感受性遺伝子であると考えられ、患者様にFABP7遺伝子変異が見つかったこと、以上の理由から、我々は統合失調症発症メカニズムの一端として、統合失調症の脆弱性形成に発達期の不飽和脂肪酸欠乏が関与する可能性を考えている。

本シンポジウムでは、妊娠中の野生型マウスに対して不飽和脂肪酸含有餌または非含有餌を投与し、“神経発達期の不飽和脂肪酸(アラキドン酸, DHA)摂取が統合失調症発症予防の可能性を示すか”について検討した結果を報告する。不飽和脂肪酸非含有餌投与群では、1) いくつかの行動バッテリーで集中力・意欲の低下を示すような異常が認められた、2) 幻覚剤に対する感受性亢進が認められた、3) 脳組織からRNAを抽出して発現解析を行ったところ統合失調症患者死後脳における報告と類似の結果が認められた、4) マンガン強調MRI撮影を行ったところタスク後の神経活動に変化が認められた等の結果を得た。また、アラキドン酸とDHAの欠乏では相違点も認められた。以上の結果は、脳発達期の不飽和脂肪酸欠乏は統合失調症脆弱性形成に影響を与えることを示すが、別の実験で過剰のアラキドン酸投与はマウスの系統、雌雄依存的に眼の形成異常リスクを高めることも判明した。

#### 前川 素子 プロフィール

2002 年 東北大学医学部卒業。2006 年 東北大学大学院医学系研究科博士課程修了。  
2006 年 国立精神・神経センター神経研究所 流動研究員。2008 年から独立行政法人  
理化学研究所 脳科学総合研究センター 分子精神科学 研究員、現在に至る。

#### 浜崎 景 プロフィール

1996 年 三重大学医学部卒業、同年 三重大学医学部附属病院内科研修医。1997 年  
国立津病院内科、1998 年 三重県立総合医療センター内科。2004 年 富山医科薬科大  
学大学院医学系研究科 修了、同年 富山医科薬科大学和漢医薬学総合研究所 研究員。  
2006 年 アメリカ国立衛生研究所(NIH)に留学。2008 年 富山大学和漢医薬学総合研究  
所 研究員、富山大学医学部公衆衛生学 助教、現在に至る。独立行政法人理化学研究  
所 脳科学総合研究センター 分子精神科学 客員研究員(兼任)。

#### 吉川 武男 プロフィール

1984 年 大阪大学医学部卒業、同年 東京医科歯科大学医学部附属病院精神科神経科  
研修医、1985 年 東京都職員共済組合清瀬病院神経科、1989 年 鶴見台病院精神科、  
1992 年 岡崎国立共同研究機構生理学研究所神経化学部門 助手を経て、1993 年より 米  
国 National Institute of Mental Health, Visiting Scientist。1999 年 東京医科歯科大学医  
学部神経精神医学教室 講師。現在、独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センタ  
ー 分子精神科学研究チーム、チームリーダー(2007 年よりシニアチームリーダー)。

## S1-6 健常女性の赤血球アラキドン酸レベルと皮膚

富山城南温泉第二病院, 理化学研究所 客員主幹研究員  
浜崎 智仁

女性の皮膚の状態と脂肪酸との関連はほとんど報告されていない。この研究は、女性の顔のシミあるいはシワと赤血球の脂肪酸構成を横断的に調べたもので、アラキドン酸との関連に注目した。

20 から 60 歳の女性 132 名(病院勤務者)に参加してもらい、顔面の状況をロボスキン・アナライザーにより解析した。これは三方向からデジタルカメラで撮影し、シワやシミを定量化するものである。赤血球リン脂質の脂肪酸構成をガスクロマトグラフィーで測定した。さらに気分を POMS (Profile of Mood States)で測定した。回帰係数は年齢、飲酒、喫煙で補整した。年齢との相関を示す場合は、飲酒と喫煙で補整した。

EPA, DHA は年齢と相関し、アラキドン酸(AA)とは逆相関を示した。シミとシワは予想通り、年齢と強い正相関を示した。うつ+落胆(POMS にて測定)はシワの全長と弱い正相関があった。POMS による負の気分はどれも前額部のシミと正相関を示した。AA は前額部以外のシミと相関が見られた( $r=0.24$ ,  $p=0.006$ )。30 代に限れば、AA はシワの全長と高い相関が見られた( $r=0.47$ ,  $p=0.006$ )。α-リノレン酸は POMS 中のいくつかの負の気分と逆相関が見られた。

横断的研究ではあるが、AA はシミ・シワと正相関が見られ、これはエイコサノイドとの関連である程度説明できると思われる。AA は女性の肌の敵となり得る。

### 浜崎 智仁 プロフィール

1971年千葉大学医学部卒業，74年-78年マサチューセッツ工科大学，千葉大学第二内科，国立佐倉病院を経て，83年より富山医科薬科大学（後に富山大学と合併）第一内科講師，97年に和漢薬研究所教授．12年に退職後，名誉教授．富山城南温泉第二病院．理化学研究所 客員主幹研究員．

## シンポジウムⅡ 小児脂質栄養のトピックス

コーディネーター

日本大学 医学部 小児科

岡田 知雄

順天堂大学 医学部小児科

清水 俊明

### S2-1 序論:小児脂質栄養のトピックス

脂質栄養という面からのヒトの成長における重要性に焦点が当てられるようになったのは、つい最近である。近年、新生児医療の進歩はめざましく、1000g 未満の超低出生体重児の救命率は、飛躍的に向上した。NICU における全身、呼吸管理などの進歩、人工サーファクタントの使用、NO を用いた肺高血圧の管理などが大きく貢献してきた。しかしながら、その長期予後として、特に学齢期における発達障害、自閉症などの問題は、35週～37週未満に出生した late preterm infant においてすら正期産児と比べれば、重大であり、この予後を決する因子はなお不明であるが、栄養障害との関係も推測されている。最近、これらの諸問題について、子宮内胎児発育の遅延と母体栄養との関係から注目され、胎児プログラミングという概念が関心を呼んでいる。この方面における脂質栄養としては、母胎妊娠中から乳児期にかけての脂肪酸、特に n-3 系脂肪酸と中枢神経機能や視覚の発達との関係、および胎児発育、特にリポ蛋白コレステロールの母体から胎盤を經由して胎児に転送される機構の二つが大きな課題として研究されている。コレステロールの周産期成長における重要性が認識されたのは、 $\Delta 7$ cholesterol reductase の先天性欠損による 7-Dehydrocholesterol の高値と著しい低コレステロール血症を示す Smith-Lemli-Opitz 症候群である。コレステロールが低いと Sonic hedgehog: SHH signaling が機能せず、全前脳胞症という左右の脳半球の分離途絶が生じる。その他、脂質栄養として未熟児、早産児における母乳栄養の効果が経験されている。本シンポジウムでは、脂質脂肪酸栄養を母体栄養や児の成長のトピックスとして取り上げ、脂質栄養の現状を考察する。

#### 岡田 知雄 プロフィール

1976 年 日本大学医学部卒業, 同大医学部小児科入局, 小児科助手. 2001 年 新生児病科科長, 日本大学助教授. 2002 年 イリノイ大学 Human Nutrition に留学. 2007 年 日本大学准教授を経て, 2010 年 日本大学医学部小児科教授, 現在に至る. 生活習慣病(肥満, 高脂血症, 高血圧), 動脈硬化, 小児循環器学, 小児栄養学, 脂質代謝学を専門領域として活躍中.

#### 清水 俊明 プロフィール

1983 年 順天堂大学医学部卒業, 1988 年 同大医学部大学院修了. 1990 年 スウェーデン・イエテボリ大学にリサーチフェローとして留学. 1997 年 順天堂大学小児科・講師, 1999 年 同大 助教授. 2001 年 オーストラリア・アデレード大学の Child Nutrition Research Center に留学. 2007 年 順天堂大学小児科学講座 主任教授, 現在に至る. 順天堂大学大学院医学研究科教授(併任), 東京医科歯科大学客員教授, 順天堂大学医療看護学部教授.

## S2-2 妊婦, 胎児, 新生児に及ぼすトランス脂肪酸の影響

大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科<sup>1</sup>, 産科<sup>2</sup>, 検査科<sup>3</sup>,  
武庫川女子大学 生活環境学部 食物栄養科<sup>4</sup>  
和田 芳郎<sup>1</sup>, 北島 博之<sup>1</sup>, 光田 信明<sup>2</sup>, 中山 雅弘<sup>3</sup>, 山本 周美<sup>4</sup>

【背景と目的】母体血液中のトランス脂肪酸量と胎児・新生児の発育は関連があるとの報告がある<sup>1)</sup>。現在, 本邦においても正常新生児の出生体重は小さくなってきている。胎児・新生児の発育・発達と胎盤に含まれるトランス脂肪酸との関連性について検討した。

【対象と方法】対象は正常新生児 16 名, 28 週以上 37 週未満の appropriate for gestational age (AGA) 児 15 名, 子宮内発育遅延児 (IUGR) 児 9 名。植物油原料の加工食品に含まれるトランス脂肪酸の主要成分 Octadecenoic acids (18:1t) とオレイン酸 (18:1(9c)) の GC/MS 上でのイオン強度比 (18:1t/18:1(9c)) (%), 18:1t と 18:1(9c) の各定量値 ( $\mu\text{g/g}$  胎) と, 出生時体重・身長・頭囲を検討した。

【結果】早産児 24 例では 18:1t/18:1(9c) と頭囲 SDS ( $R = -0.48, P = 0.018$ ) が相関し, 身長 SDS ( $R = -0.38, P = 0.071$ ) と相関する傾向があった。18:1t ( $\mu\text{g/g}$  胎盤) と体格 SDS (体重・身長・頭囲) との検討では相関性は見られず, 18:1t/18:1(9c) (トランス脂肪酸の割合) が胎児発育に関連していると考えられた。18:1t/18:1(9c) の中央値 2.7% で 2 群に分けた早産児 24 例の検討では, 2.7% 以上の群で身長 SDS が有意に小さく ( $-1.7$  vs  $-0.7, P = 0.046$ ), 胎児心拍異常を呈した症例が多く ( $9/11$  (82%) vs  $2/9$  (22%),  $P = 0.012$ ), 胎盤機能低下との関連が示唆された。中央値以上で IUGR であった児は  $4/11$  (36%) で, 中央値未満では IUGR は  $5/13$  (38%) であり, IUGR が中央値以上の群に多いわけではなかったが, IUGR 9 名の胎盤の病理所見との検討では, トランス脂肪酸の相対的高値と胎盤の病理変化が関連付けられた。正期産児でも早産児と同様の検討を行った。18:1t/18:1(9c) と体重 ( $R = -0.53, P = 0.037$ ), 身長 ( $R = -0.59, P = 0.013$ ), 頭囲 ( $R = -0.56, P = 0.025$ ) で相関を認め, 正期産児においてもトランス脂肪酸の相対的高値が発育と関連していることが示唆された。

【考察】トランス脂肪酸と胎児・新生児発育

早産児, 正期産児においてトランス脂肪酸の相対的高値が胎児発育に関連していることが示唆された。胎児は脂肪酸を妊娠30週以降に急速に蓄積するため, トラ

ンス脂肪酸の胎盤・胎児への移行も満期に近づくにつれ増加していくと推測される。胎児発育に重要な多価不飽和脂肪酸は母体胎児間で選択的な輸送機構が存在している<sup>2)</sup>。しかし18:1t は、母体胎児間の濃度勾配により受動的に移行すると考えられるため、18:1t の相対的な高値は母体でも同様に高値であった結果と推測される。トランス脂肪酸が増加する事により血管内皮細胞の機能障害・血栓症の発生が報告されている<sup>3)</sup>。胎盤でも同様の変化を惹起している可能性も考えられるが、トランス脂肪酸の相対的な高値と胎児発育との関連性は、直接の影響なのか、別のメカニズムが間に介在するのかは、胎盤組織中の他の脂肪酸の影響も考慮して解明する必要がある。

#### 参考文献

- 1) Manon van Eijdsden, Gerard Hornstra, Marcel F van der Wal, Tanja GM Vrijkotte, and Gouke J Bonzel: Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study, *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 887–95.
- 2) Haggarty P: Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy, *European Journal of Clinical Nutrition* 58, 1559-1570. 2004
- 3) G.L.Khor, N.M.Esa, in: A.J.Dijkstra, R.J.Hamilton, W.Hamm (Edits.), *Trans Fatty Acids*, Blackwell Publishing, Oxford, 2008, p45.

#### 和田芳郎 プロフィール

1994 年 大阪大学医学部卒業, 小児科臨床研修・大阪大学医学部付属病院分娩育児部 (現 NICU)勤務の後, 2002 年 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科, 在職中に研究所にてトランス脂肪酸の解析に取り掛かる。2006 年 ベルランド総合病院, 2008 年 りんくう総合医療センター, 2011 年 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科, 現在に至る。

## S2-3 子どもの認知発達と脂質栄養 ～周産期から学童期まで～

順天堂大学 医学部小児科

田中 恭子

周産期管理や、未熟児医療の進歩により超低出生体重児の生命予後は飛躍的な向上を示した。しかし、生存した児の身体発育、精神発達(とくに高次脳機能発達)に関しては未だ課題が残されている。胎児期の脳では、神経前駆細胞が分裂し神経細胞が産生される。神経細胞は、放射線状に遊走して大脳皮質に到達する。神経細胞の遊走は、胎生24週くらいまでに終わると言われている。大脳皮質に移動して定着した神経細胞は、シナプスの結合を作り、回路を作って大脳皮質が成熟していく。すなわち、早産の子ども達にとっては、NICUで管理している時期に大脳皮質が作られていることを意識しながら、環境的にも、栄養学的にも治療することが必要になる。

とくに神経発達が目覚しい胎児期後期～乳幼児期において、神経発達に関わる栄養素の代表として、n-3系多価不飽和脂肪酸: polyunsaturated fatty acid (PUFA)などの脂質、また神経髄鞘化および神経伝達物質などの合成に関与する鉄などのミネラルがあげられる。それらの栄養素が、どのような領域の神経発達に影響を及ぼすのか、またその影響の年齢的相違などについてを、特に未熟児を対象にした栄養と成長・発達について、これまでの知見及び当施設でのデータを基に提示する。

現在、積極的な栄養管理によって短期的な成長予後の改善が証明されつつあるのに対し、長期的な神経発達予後に関しては未だ明確なエビデンスが蓄積されていないのが現状である。その要因として、数多い環境的因子の調整が難しいこと、また微量かつ単一の栄養素と乳幼児の発達との関連性を検討するためには、全般的発達評価のみでは、その微細な変化を抽出することが不可能であることなどがあげられる。発達段階に応じた特異的脳機能検査を加えて評価し、更にどのような栄養素が、どのような時期(timing)に、どれくらいの期間(duration)、どの程度の量(volume)として検討するのか、また対象群の選定、心理発達検査の時期、その発達段階に応じた脳機能の特異的発達検査法の選定、その他多くの環境的因子などを十分に検討したうえで、各栄養素と発達の短期的、長期的効果を検討していく必要性があるだろう。

## 田中 恭子 プロフィール

1996年 順天堂大学医学部 卒業, 2002年 英国ダンディー大学心理学部に留学, 厚生労働科学研究, こども家庭総合研究推進事業, 日本人研究者派遣事業の海外派遣員として, “乳幼児期の栄養(長鎖多価不飽和脂肪酸)心理発達への影響”の研究に従事. 英国ステューブンスンカレッジ 留学で, 英国ホスピタルプレイスペシャリスト(国家資格)修得. 2006年 順天堂大学医師博士号取得, 同大学医療看護学部大学院准教授を経て, 2008年 順天堂大学医学部 小児科学講座 准教授, 現在に至る.

## S2-4 糖尿病母体が及ぼす胎仔への脂肪酸代謝変化の意義

島根県立大学 健康栄養学科

籠橋 有紀子

【目的】1型糖尿病は、遺伝的素因を持ったヒトに何らかの環境因子が作用することにより発症する。インスリンを分泌する膵島β細胞が自分自身の免疫細胞によって破壊されること(膵島炎)によって起こる。我々は1型糖尿病発症率に影響を及ぼす環境因子の中でも胎盤や母乳を介して母子間を移行する栄養素に着目し、炎症性疾患を修飾するとされている必須脂肪酸比率(n-6/n-3)が、母体の摂取する食餌を介して仔の1型糖尿病発症に関わる可能性を検討した。本研究では1型糖尿病モデル動物の Non-Obese Diabetic mice (NOD)マウスを用いて、母体が摂取する必須脂肪酸比率および組成の違いが、1型糖尿病発症率及び膵島炎の進行に与える影響について解析を行った結果を報告する。

【方法】必須脂肪酸比率が異なる食餌(n-6/n-3:高 n-3 食<n-3 食<通常食(5.8)<低 n-3 食)を作成した。なお n-3 食については、ドコサヘキサエン酸(DHA)、エイコサペンタエン酸(EPA)を含む n-3 食 A および含まない n-3 食 B を作成した。各々の食餌をライフステージを通じて摂取させ、1型糖尿病発症率および膵島炎の進行程度を組織病理学的に解析した。また、出産および離乳前後において摂取する食餌の種類を変えることにより、離乳前の胎児期および新生児期において母体を介して摂取する必須脂肪酸比率の影響について、膵島炎発症時期・炎症程度、顕性糖尿病発症率、および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。

【結果・考察】生後6週齢におけるNODマウスの膵島炎の進行は、通常食に比較してn-3食Aおよびn-3食Bを摂取した群は抑制され、低n-3食および高n-3食を摂取した群は抑制されなかった。また、生後40週齢での顕性糖尿病発症率は、それぞれn-3食A群(7%)、n-3食B群(60%)、通常食群(60%)、低n-3食群(70%)となり、仔の顕性糖尿病発症率に母体を介して摂取する必須脂肪酸比率およびDHA、EPAの有無が影響を及ぼす可能性が示唆された。また、最も顕性糖尿病発症率が抑制されたn-3食Aおよび抑制されなかった低n-3食を出産および離乳前後において摂取させた結果、離乳前の胎児期および新生児期のどちらの時期にも母体を介してn-3食Aを摂取した群が最も顕性糖尿病が抑制され、IAAが誘導も抑制されることが示唆された。

【結論】1型糖尿病のモデル動物であるNODマウスの病態進行過程に食餌中の必須脂肪酸比率および組成と摂取時期・期間が関与する可能性が示唆された。

### 籠橋 有紀子 プロフィール

筑波大学第二学群生物資源学類卒業，筑波大学大学院修士課程バイオシステム研究科修了，島根医科大学大学院博士課程医学研究科にて学位取得(医学博士)。平成2003年 島根県立女子短期大学家政科助手，2007年 島根県立大学短期大学部健康栄養学科助教，2010年 島根県立大学短期大学部健康栄養学科准教授，現在に至る。

## S2-5 成長期における体脂肪蓄積と脂肪酸代謝との関係

東京都立広尾病院 小児科<sup>1</sup>, 日本大学 医学部 小児科<sup>2</sup>

原 光彦<sup>1</sup>, 齊藤恵美子<sup>1</sup>, 阿部百合子<sup>2</sup>, 岡田知雄<sup>2</sup>

**【目的】** 我が国では、学童の獣肉の過剰摂取と魚離れが顕著である。このような食習慣に、不十分な身体活動や生活リズムの乱れが加わり、肥満症やメタボリックシンドローム (MetS) の学童が増加している。今回は、小児期 MetS の脂肪酸代謝の特徴を明らかにして MetS の病態解明の一助とする目的で研究を行った。

**【方法】** 当院の生活習慣病外来を受診した、平均年齢  $10 \pm 2.3$  歳の肥満小児 50 名 (男児 33 名, 女児 17 名) を対象として、身体計測、血圧測定、空腹時採血による血液検査、頸動脈エコー検査を施行した。血液検査の内容は、FPG, IRI, TC, TG, HDLC, ALT, Leptin, Adiponectin, 全脂肪酸分析である。各種脂肪酸 (FA) の重量%や Desaturase 活性と体格や動脈硬化危険因子 (RF) との関係を検討した。更に、小児期 MetS 診断基準の RF 数で、RF 数が 0-1 の非 MetS 群と RF 数が 2 個以上の MetS 様群の 2 群に分けて様々なパラメータを比較した。

**【結果】** 血清 MUFA と腹囲, TG, RF 数との間に有意な正相関を認めた ( $r$  は各々 0.376, 0.804, 0.652,  $p < 0.01$ )。n-6PUFA と TG, RF 数との間に負の相関が認められた。 ( $r = -0.781, -0.757, p < 0.01$ )。頸動脈 Stiffness  $\beta$  と n-3/n-6 との間に有意な負の相関を認めた ( $r = -0.649, p < 0.01$ )。非 MetS 群と比較して MetS 様群は SFA と MUFA が高値で ( $31.3 \pm 2.1$  vs  $29.7 \pm 1.3, 25.1 \pm 3.0$  vs  $21.3 \pm 1.8$ ;  $p < 0.01$ )、n-6PUFA は低値であった ( $32.8 \pm 3.5$  vs  $37.7 \pm 2.5$ ;  $p < 0.01$ )。SCD 活性や D6D 活性は MetS 様群で高く、D5D 活性は MetS 様群で有意に低値であった。

**【考察】** 小児期 MetS の RF 数と血清 FA との間には特定の関係が認められた。また、MetS 様の病態を持つ者は、血清 SFA や MUFA が高く n-6PUFA が低いことから、日常摂取している食品の嗜好性の相違の関与が示唆された。また、Desaturase 活性の検討から、MetS 様群では肝臓における脂肪酸合成が亢進しているものと推定された。更に、肥満小児では血清 n-3/n-6 が低下すると頸動脈 Stiffness が亢進する傾向があり、治療介入の際には、PUFA の内容も考慮すべきと思われた。

**【結論】** MetS 様の病態を有する肥満小児の血清 FA は RF のない肥満小児とは異なる特徴を有していた。脂肪酸構成比の乱れが RF 集積数や早期動脈硬化に関係していることが示唆された。MetS 様の病態を有する学童には、SFA や MFA の多い獣肉の過剰摂取を避け、魚油や植物性油脂を上手に取り入れたバリエーション豊かな食卓を心がけるべきである。

## 原 光彦 プロフィール

1990 年 日本大学医学部大学院医学研究科を修了(医学博士)。日本大学附属板橋病院などを経て 1997 年から都立広尾病院小児科勤務。2000 年から小児科医長。2007 年 4 月から小児科部長。現在、東京都立広尾病院 小児科部長。

## パネルディスカッション "再考 コレステロール問題"

コーディネーター

富山城南温泉第二病院, 理化学研究所 客員主幹研究員

浜崎 智仁

金城学院大学 消費生活科学研究所

奥山 治美,

### これまでの経緯

日本脂質栄養学会はリノール酸の摂取量を減らすよう提言をしてきた。この件についてはリノール酸神話がほぼ崩壊したことから、学会としての使命を十分果たしてきたと考えられる。次の問題の一つとしてコレステロール問題を取り上げ、2010年には「コレステロール ガイドライン(GL)」を作成し、動脈硬化学会のGLとの違いを鮮明にした。また、コレステロール低下療法はほぼ無意味であることを示した。

本パネルでは、動脈硬化学会が新しいGLを作成したことを踏まえ、①我々のGLとの比較し、新しく出てきた②疫学調査や③スタチンの副作用などを扱う。コレステロールが無害というより極めて重要であるとの認識から開ける新しい食事療法なども話題とする。

コレステロール論争は50年以上前からあり、決して新しくはない。科学でこんなに論争が続くものは他にない。莫大な利益が絡むからこうなるのである。

パネリスト

大櫛 陽一 (東海大学)

浜 六郎 (医薬ビジランス研究所)

浜崎 智仁 (富山大学)

奥山 治美 (金城学院大学)

## ○ 二つのコレステロールガイドラインはどこが違うのか？

奥山 治美

動脈硬化性疾患予防ガイドラインの 2012 年改定案(動硬 GL2012)が示された。またその策定委員の「長寿のためのコレステロールガイドライン 2010 年」(長寿 GL2010)に対する意見も、これまで多く発表されてきた。その結果、二つの GL の差が明確となった。脂質基準値、コレステロール低下剤の有効性、性差と年齢の取り扱い、予防のための脂質栄養などの面で両者の内容の差、掘りどころの差を示し、関係者の判断材料に供したい。

## ○ コレステロールから糖質へのパラダイムシフト

大櫛 陽一

米国では死亡原因のトップが心筋梗塞であり、コレステロールがその原因と考えられて、摂取制限と低下治療が行われてきた。その結果、成人のコレステロール平均値は日本人より低くなったが、心血管系疾患の入院患者数と治療費は増加を続けており、心筋梗塞死亡率は日本人の3倍以上を維持している。食事では、動物性食品の摂取は減少したが、炭水化物の摂取量が増加した。このために、高度肥満が増え、糖尿病も増えてきた。ニューヨーク市は 2013 年 3 月から、糖質摂取制限を始めることになった。手始めに、砂糖入りの飲み物の容器は 470ml 以下として、違反した場合は 200ドルの罰金が科せられる。脂質から糖質へと大きく方向が転換されたのである。

## ○ 多額の資金を企業から得ている研究者は指針作成に携わらないこと

浜崎 智仁

Oxford 大学内に臨床試験サービス部門(CTSU)という組織があり、その運営のため Oxford 大学に対して大手製薬会社が多額の寄附をしている。各種臨床研究にこの CTSU が顔を出すのが、彼らの言うことあるいは製薬会社がお膳立てをした研究を真に受けてはいけない。そんな論文を載せる専門誌も、情けない。製薬会社から多額の資金(旅費、講演料、研究費、顧問料等)を得ている研究者は、ガイドライン作成に参加すべきではない。

## ○ エンドポイントとしての全生存の重要性からスタチンの毒性まで 浜 六郎

コレステロールが関与しうる疾患は、心疾患、脳卒中、感染、癌であるため、コレステロールへの介入の効果判定のためのエンドポイントは全生存 (overall survival) でなければならない。これら疾患による死亡率の違いは内外で顕著なため、日本のエビデンスが必要である。しかし、コレステロール低下介入の妥当性を根拠づける日本の観察研究や比較試験はない。一方、最大のコレステロール介入手段であるスタチンは、コレステロールやユビキノン、ドリコールなど生命活動に必須物質を抑制し細胞活動全般を低下させ、免疫、神経、ホルモンなどに影響し、感染、発癌、中枢・末梢神経傷害・障害を生じうる。

### 奥山 治美 プロフィール

1968 年 東大院・薬学研究科修了，薬博，薬学部助手。名古屋市立大学薬学部助教授，教授を経て 2005 年定年退職，名誉教授。金城学院大学薬学部教授，特任教授を経て 2012 年に退職，現在に至る。現在，NGO 日本食品油脂安全性協議会（事務局，金城学院大学消費生活科学研究所）にて，油脂栄養の安全性に関する広報活動を継続中。

### 大櫛 陽一 プロフィール

1971 年 大阪大学大学院工学研究科修了，同年 大阪府に就職。1988 年 東海大学医学部教授，2012 年 東海大学名誉教授，大櫛医学情報研究所所長

### 浜崎 智仁 プロフィール

1971 年千葉大学医学部卒業，74 年-78 年マサチューセッツ工科大学，千葉大学第二内科，国立佐倉病院を経て，83 年より富山医科薬科大学（後に富山大学と合併）第一内科講師，97 年に和漢薬研究所教授。12 年に退職後，名誉教授。富山城南温泉第二病院。理化学研究所 客員主幹研究員。

### 浜 六郎 プロフィール

1969 年大阪大学医学部卒業，73～77 年大阪府，77～97 年阪南中央病院内科，97 年～医薬ビジランス研究所代表，2000 年～NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）代表，大阪大学医学部非常勤講師（公衆衛生学）

\*\*\*\*\* *Memo* \*\*\*\*\*

## 魚食の減少に対する緊急提言(案)

「魚食の減少に対する緊急提言」検討小委員会

委員長 鈴木平光

魚介類の摂取量は、20年ほど前には1人1日当たり100g以上であったが、最近では70g近くまでになり、約30%減少していることが国の調査により明らかにされている。特に、20代や30代の若い人の魚介類摂取量の減少が著しい。

本学会では、設立当初から、魚介類に特徴的な脂肪酸であるDHAやEPAに注目した研究発表を行ってきた。この20年間で、動物実験、疫学調査、ヒト介入試験等が世界中でも活発に行われ、多くのデータが蓄積されつつある。DHAやEPAの主な生理機能としては、①心血管系疾患の予防作用、②脳神経系の発達促進及びその機能の低下抑制作用、③抗腫瘍作用、④抗炎症作用、⑤糖尿病予防作用等が期待されている。しかし、魚介類の摂取が低減することで、DHAやEPAの摂取量も減少することが明らかである。このような魚介類摂取の低減状態が続けば、厚生労働省が「日本人の食事摂取基準 2010」で示した「18歳以上では、DHA+EPAを1g/日以上摂取することが望ましい」という目標には到底及ばないことになる。その結果、将来的には、がん、脳卒中、心筋梗塞、糖尿病といった4大疾患等が益々増加することが懸念される。

本検討小委員会として、日本人の健康寿命を延ばし、多くの方が素晴らしい人生を全うするとともに、医療費の抑制や経済の発展を実現する基礎として、脂質栄養の観点から、特に若い方々に魚介類の摂取を増やすことをお勧めしたい。

## ランチョンセミナー "乳児栄養とコレステロールについて"

日本大学 医学部小児科 教授  
岡田知雄

コレステロールは、成長期には特に細胞膜の必須の成分でもあり、シグナリングなどの重要な働きが示されてきた。最近、母体が低コレステロール血症であるとその児の出生体重は低く、頭囲も小さいことも報告されている。母乳中のコレステロール含有量は、粉乳と比べて、多いことが知られている。粉乳中にコレステロールを添加すると、HDL-C が増加するという報告も見られる。母乳の効用として、早産児に与えると抗動脈硬化性のリポ蛋白像を示すとか、成人期のコレステロール濃度が低くなるなどの報告も見られる。このように、成長期におけるコレステロールの役割は興味深いが、一定の成績では無く、また、その機序についてもよくわかっていない。コレステロールと成長の観点から考察してみたい。

## 市民公開講座 ①

テーマ： 油脂との賢いつきあい方を知って、毎日の食生活に生かそう！

### 油脂成分から食品を選ぼう！－まぎらわしい原材料名－

金城学院大学 消費生活科学研究所 奥山 治美

#### 1. 動物性、植物性の油脂は、脂肪酸組成が異なる

油脂の脂肪酸を飽和脂肪酸群、一価不飽和脂肪酸(オレイン酸)群、リノール酸群、 $\alpha$ -リノレン酸群に大別する。二重結合の数はこの順に増え、融点はこの順に下がる。

#### 2. 油脂の栄養評価では、4群の脂肪酸のバランスが一つの鍵

動物性脂肪やヒトの貯蔵脂肪は、飽和と一価不飽和で8割前後、リノール酸は15%くらいでコレステロールを少量含む。高リノール酸植物油はグレープシード油、大豆油、コーン油、高リノール酸紅花油など、高オレイン酸植物油はオリーブ油、高オレイン酸紅花油など、高 $\alpha$ -リノレン酸油にはシソ油・エゴマ油、亜麻仁油・フラックス油などがある。パーム油とラードは脂肪酸組成も融点(硬さ)も似ている。

#### 3. コレステロール仮説の成立ちと崩壊

動物性脂肪とコレステロールの摂取を減らし高リノール酸油の摂取を増やすと、血中コレステロール値が下がって動脈硬化が予防できるという“コレステロール仮説”は、半世紀前から医療界に広く受け入れられてきた。しかし、解釈にいくつかの落とし穴があり、完全に間違っていた。40～50歳以上の一般集団では、コレステロール値の高い群ほど癌や脳卒中にかかりにくく、総死亡率が低い(長寿である)。

#### 4. 油脂の栄養評価では、微量因子がもう一つの鍵

植物油の部分水素添加で生成するトランス脂肪酸が、心疾患を増やすとする根拠は弱い。しかし水添油脂はカノーラ油とともに脳卒中ラットの寿命を異常に短縮する。水添の過程でジヒドロ型ビタミン $K_1$ が作られ、これはビタミン $K_2$ に変換されない。多くの植物油脂に含まれる微量因子が、予想以上に大きな生理活性を示す。

#### 5. 植物油脂の環境ホルモン(内分泌攪乱)作用

カノーラ油, 水添大豆油のほか, パーム油, ココナッツ油, 綿実油などは環境ホルモン作用を示す. これらがヒトや家畜で認められている生殖生理の変化と無関係であるとは考えにくい.

#### 6. 脳卒中と脂質栄養

飽和脂肪酸とコレステロールを多く食べている人ほど, 脳卒中(虚血性および出血性)の死亡率は低い. これらを悪玉とする根拠は崩れた.

#### 7. 油脂成分に基づく食品の選び方

以上のような新しい根拠に基づいて, 油脂含量の多い食品を選ぶ必要がある. しかし原材料名には横文字が多く, 定義も不明確で, 消費者を混乱させている. 消費者は, 宣伝に踊らされない知識を持つことが求められている.

#### 奥山 治美 プロフィール

1968 年 東大院・薬学研究科修了, 薬博, 薬学部助手. 名古屋市立大学薬学部助教授, 教授を経て 2005 年定年退職, 名誉教授. 金城学院大学薬学部教授, 特任教授を経て 2012 年に退職, 現在に至る. NGO 日本食品油脂安全性協議会(事務局, 金城学院大学消費生活科学研究所)にて, 油脂栄養の安全性に関する広報活動を継続中.

## 市民公開講座 ②

テーマ： 油脂との賢いつきあい方を知って、毎日の食生活に生かそう！

### 健康家族の秘訣は魚の油にあり！！

女子栄養大学 鈴木平光

魚介類の脂質(魚油)には、ドコサヘキサエン酸(DHA)やエイコサペンタエン酸(EPA)が豊富に含まれています。このDHAやEPAの健康維持増進機能については、疫学研究、臨床研究、ヒト摂取試験等が多く行われています。今回は、胎児及び乳幼児期、学童及び青年期、中高年期、老年期に分けて、DHA・EPAの有用性についてお話しいたします。

ヒトが魚介類を摂取すると、その腸管からDHAやEPAは吸収され、血液中に現れます。さらに、妊婦さんの場合、DHA・EPAは胎盤を通過して、胎児の血液中に移行し、特に、DHAは胎児の脳に取り込まれ、脳の構成成分となり、その発達に寄与します。また、出産後のお母さんがDHAやEPAを多めに摂取すると、母乳中のDHA・EPAの濃度が上昇し、乳児に十分なDHAを供給することができ、脳の発達に役立つと報告されています。

学童期の子供さんがDHA・EPAを多めに摂取することにより、精神や知能の発達に良い影響があるか否かについては明確な知見は得られていません。そこで、私たちは、DHA含有ヨーグルトを女子学生に食べていただき、心理テストを行ったところ、集中力が持続することを認めています。

DHA・EPAは心血管系疾患の予防に有効であることが、欧米人を対象としたヒト研究により明らかにされています。この病気の予防のためには、欧米人の場合、1日あたり、DHA・EPAを0.5g以上、日本人の場合は1.0g以上が推奨されています。私たちは、中高年の血漿成分に及ぼすDHA・EPA摂取の影響を検討した結果、通常の食事にDHA・EPAを約0.9g強化することにより、血漿脂質と肝機能が改善されることを明らかにしています。

ヒトは加齢とともに、高齢者特有の種々の疾患にかかりやすくなりますが、その中でも特に、認知症の増加が懸念されています。私たちは、特別養護老人ホームの入居者の方に、1日あたり、通常の食事に加えて、約0.6gのDHAを食べていただくことで、認知機能の維持改善効果を認めています。

DHA・EPA の有用性については、未だ、日本人のデータが少なく、今後、重要な研究課題と考えています。

鈴木 平光

1974年 東京水産大学卒業。同大学院にて修士号取得。1982年 群馬大学大学院医学研究科修了(医学博士)。農林水産省食品総合研究所(現・独立行政法人)入省。同主任研究員を経て、1991年 機能生理研究室長。東京農工大学、茨城大学客員教授(兼務)を経て、2006年より 女子栄養大学教授、現在に至る。1990年 世界初のDHAシンポジウムのコーディネーター。主な著書、『魚を食べると頭が良くなる』(KKベストセラーズ)など。

\*\*\*\*\* *Memo* \*\*\*\*\*

## O-1 極低出生体重児における栄養法の違いに伴う HDL プロファイルの経時的変化

順天堂静岡病院 新生児センター<sup>1</sup>, 越谷市立病院 小児科<sup>2</sup>, 順天堂大学 医学部 小児科<sup>3</sup>

○池田 奈帆<sup>1,2</sup>, 菅沼 広樹<sup>1</sup>, 大川 夏紀<sup>1</sup>, 東海林 宏道<sup>3</sup>, 永田 智<sup>1</sup>, 清水 俊明<sup>3</sup>

**【背景】** 極低出生体重児 (VLBWI) において脂質は重要なエネルギー源であるだけでなく、成長や発達に不可欠な栄養素である。また、母乳栄養と人工栄養の違いは、成人期の脂質代謝に影響を与え、母乳栄養児ではメタボリックシンドロームの発症リスクが人工栄養児に比べ低いとされる。しかし、VLBWI における栄養法の違いが、生後早期の脂質代謝に与える影響に関する検討は充分でない。そこで、VLBWI における HDL プロファイルを経時的に検討し、栄養法により差異があるか否かについて比較検討した。

**【方法】** 2010 年の 5 月から 2011 年 12 月に当センターに入院した VLBWI のうち、退院時までの総哺乳量に対する母乳率が 80% 以上の母乳群 26 例、母乳率が 50% 以下の人工乳群 22 例を対象とした。出生時、生後 3 週、退院時の血清 HDL 中のコレステロール (cho)、中性脂肪 (TG) 含量を高感度ゲルろ過 HPLC 法により測定し、粒子サイズ (very small, small, medium, large, very large) ごとに両群間で比較検討した。

**【結果】** 出生時における HDL の cho, TG 含量は、いずれの粒子サイズも両群間で有意差を認めなかった。生後 3 週の HDL-cho 含量は medium, small 分画で、HDL-TG 含量はすべての粒子サイズで母乳群が有意 ( $p < 0.05$ ) に高値であった。退院時における HDL-cho 含量はいずれの粒子サイズも両群間に有意差を認めなかったが、HDL-TG 含量はすべての粒子サイズで母乳群が有意 ( $p < 0.05$ ) に高値であった。

**【考察】** 生後 3 週と退院時におけるすべての粒子サイズの HDL-TG 含量、生後 3 週における一部の分画の HDL-cho 含量は母乳群において有意に高値を示し、栄養法により相違を認めた。これらの HDL プロファイルの違いは、人工乳に比べ、母乳ではコレステロールが多く含まれることや、含有する活性化リパーゼにより TG の消化・吸収が良好であることなどが影響したものと考えられた。しかし、VLBWI におけるリポ蛋白プロファイルの意義については不明な点も多く、成人期の脂質代謝に関係するメカニズムに迫るには、退院後の変化についても経時的に検討する必要がある。

## O-2 小児における脂肪酸不飽和酵素活性指標に対するメタボリックシンドローム構成因子やインスリン抵抗性との相関について

日本大学 医学部 小児科<sup>1</sup>, 都立広尾病院 小児科<sup>2</sup>, 森永乳業栄養科学研究所<sup>3</sup>  
○齊藤 恵美子<sup>1</sup>, 岡田 知雄<sup>1</sup>, 宮下 理夫<sup>1</sup>, 阿部 百合子<sup>1</sup>, 井口 洋美<sup>1</sup>, 小高 美奈子<sup>1</sup>, 米沢 龍太<sup>1</sup>, 黒森 由紀<sup>1</sup>, 岩田 富士彦<sup>1</sup>, 原 光彦<sup>2</sup>, 麦島 秀雄<sup>1</sup>, 北村 洋平<sup>3</sup>

**【目的】** ヒトの脂肪酸組成は、メタボリックシンドローム (MetS) の進展に伴う慢性炎症にも影響をあたえるし、また食事ばかりでなく不飽和酵素活性、すなわち stearoyl-CoA desaturase (SCD), delta-6 desaturase (D6D) および delta-5 desaturase (D5D) の活性によっても影響される。我々は、小児の血漿中のリン脂質中脂肪酸組成を解析し、不飽和酵素活性指標を求め、MetS の構成因子およびインスリン抵抗性との相関に関する検討を行った。

**【方法】** 静岡県の I 市における平均年齢 $\pm$ SD が 11.5 $\pm$ 1.5 歳の 237 人 (男児 115 人, 女児 122 人) を対象として本研究をおこなった。ガスクロにより血漿リン脂質中脂肪酸を測定し、不飽和酵素活性指標として SCD (16:1n-7/16:0: SCD16 および 18:1n-9/18:0: SCD18), D6D (20:3n-6/18:2n-6) と D5D (20:4n-6/20:3n-6) を検討した。

**【結果】** D6D と D5D とは、SCD16 や SCD18 とは異なり、TG 値や HDL-chol 値、ウエスト身長比、インスリン抵抗性と有意の相関が、両性にて示された。さらに、MetS の構成因子の集ぞくは、D6D 活性の亢進と D5D 活性の低下とそれぞれに有意の相関を示していた。

**【結論】** n-6 多価不飽和脂肪酸に関与する不飽和酵素の経路において、MetS の進展に影響する可能性が示唆された。これは、個別の脂肪酸栄養を考慮するためには、D6D と D5D の活性指標が、新たなアプローチの方法として重要であることが知られた。

### O-3 若年女性における脂肪酸代謝酵素の単一塩基多型と血中リン脂質中脂肪酸組成

女子栄養大学<sup>1</sup>, 自治医科大学<sup>2</sup>

○堀口 さやか<sup>1</sup>, 土門 茉利奈<sup>1</sup>, 平岡 真美<sup>1</sup>, 中山 一大<sup>2</sup>, 岩本 禎彦<sup>2</sup>, 田中 明<sup>1</sup>, 香川 靖雄<sup>1</sup>, 川端 輝江<sup>1</sup>

【目的】 n-6 系及び n-3 系多価不飽和脂肪酸代謝の個人差と血中脂肪酸組成との関連性をみるために、若年女性を対象とし、脂肪酸代謝酵素遺伝子の単一塩基多型(SNP)を調べ、多型別の血中リン脂質の脂肪酸組成について検討した。

【方法】 18~25 歳の健康な女性 71 名を対象し、脂肪酸代謝酵素遺伝子に関わる 4 つの SNP (rs174547 及び rs174468 (*FADS1*), rs498793 (*FADS2*), rs2397142 (*ELOVL5*)) について、全血から抽出した DNA を TaqMan 法にて解析した。各 SNP の遺伝子型別(MM, Mm, mm)の血中脂肪酸組成の平均値の差を一元配置分散分析により検討した。本研究は女子栄養大学ゲノム医学倫理審査委員会で承認を得た。

【結果】 SNP の頻度分布は、rs174547(T/C)では MM 群 29.6%, Mm 群 53.5%, mm 群 16.9%であった。rs174468(G/A)では MM 群 97.2%, Mm 群 2.8%, rs498793(C/T)では MM 群 76.1%, Mm 群 22.5%, mm 群 1.4%, rs2397142(C/G)では MM 群 56.4%, Mm 群 36.6%, mm 群 7.0%であった。

n-6 系脂肪酸代謝では、rs174547 の mm 群に対し MM 群では、血漿 PL 中リノール酸(LA)組成は有意に低値を、アラキドン酸(ARA)組成は有意に高値を示した。その結果、ARA/LA 比は mm 群に対し MM 群が有意に高値を示した。これにより MM 群の LA から ARA への変換が mm 群に比べて高く、遺伝子多型が変換に影響を与えている可能性が示された。また、赤血球膜 PL 中 LA 及び 20:3n-3(DGLA)組成は、同様に mm 群に対し MM 群で有意に低値であり、ARA/LA 比、ARA/DGLA 比は有意に高値を示した。この他、rs498793 の Mm 群に対し MM 群では、血漿 PL 中 LA 組成が有意に低値を示した。一方 n-3 系脂肪酸代謝では、mm 群に対し MM 群では、血漿 PL 中  $\alpha$ -リノレン酸(LNA)組成は低値を、EPA, DHA, EPA/LNA 比、DHA/LNA 比は高値傾向を示したが有意ではなかった。

【結論】  $\Delta 5$  不飽和化酵素遺伝子である *FADS1* 上に存在する rs174547 が、血中 PL の n-6 系多価不飽和脂肪酸組成に大きく影響を与えていた可能性が示唆された。食事要因との関連も含め、さらに検討する予定である。

## O-4 若年女性における皮表脂質の脂肪酸組成の部位別相違及び皮表脂質量との関係について

女子栄養大学

○山田 麻未, ポイントグルン 金花, 西塔 正孝, 鈴木 平光

【目的】皮表脂質は皮脂および表皮脂質が混在したもので、約 95%は皮脂由来である。ニキビは世界中の多くの若年成人が抱える皮膚疾患であり、皮脂分泌およびスクワレンの増加はニキビの指標として重要な要因と言われている。また、皮表脂質中の脂肪酸組成に関して、C16:0, C16:1, C18:1 が多くの割合を占めており、C18:1n-9 の塗布はニキビを誘発するとの報告もあるが、皮表脂質中の C18:1 は n-9 か n-10 かは明確でない。本研究では、まず始めに C16:1 および C18:1 の二重結合の位置について検討した。次に、若年女性の身体4カ所の部位における皮表脂質の脂肪酸組成及びその量との関連について検討した。

【方法】J大学の20歳～22歳の健康な女性42名が本試験に参加した。皮表脂質は脱脂綿によって顔(額および鼻)、首、胸、背中から採取した。脱脂綿で採取した脂質の抽出はクロロホルム・メタノール(2:1)で行い、その後、ケン化およびメチル化を行った。メチル化された脂肪酸は、キャピラリーガスクロマトグラフィー及びGC-MSにより分析した。C16:1及びC18:1については、n-9またはn-10を明らかにするために、それらのスタンダードを用いて保持時間による同定を行った。また、セブメーターを用いて右ほほの皮表脂質量の測定を行なった。

【結果】皮表脂質中のC16:1およびC18:1は、n-9系標準試料と混ぜてGC分析した際に同一ピークとはならず分離した。しかし、n-10系標準試料と混ぜた際には同一ピークとなった。顔のC16:0, C17:0, C18:0及びSFAsの割合は、他の部位より少なかった( $P<0.05$ )。一方で、C14:0, C15:0, C14:1, C16:1, C17:1, C18:1及びMUFAsの割合は顔で多かった( $P<0.05$ )。しかし、首、胸、背中の脂肪酸組成の違いは明確ではなかった。顔の皮表脂質量との比較では、皮表脂質量が多い人でC18:1およびスクワレンの割合が多かった。

【考察・結論】皮表脂質中のC16:1とC18:1はn-9ではなく、n-10と考えられる。部位による脂肪酸組成では、顔でMUFAsが多くSFAsが少ないことから、他の部位と組成が異なる事が明らかになった。また、顔の皮表脂質量、スクワレンの他に、C18:1はニキビの発症と関係があるかもしれない。

## O-5 エゴマ葉減圧マイクロ波乾燥粉末の脂質代謝，骨代謝 におよぼす影響を検討するヒト介入試験

島根大学 医学部 生理<sup>1</sup>，島根県立大学 看護学部<sup>2</sup>，(社医)仁寿会加藤病院<sup>3</sup>，  
島根大学 医学部 解剖<sup>4</sup>，(株)オーサン建設<sup>5</sup>  
○橋本 道男<sup>1</sup>，山下 一也<sup>2</sup>，加藤 節司<sup>3</sup>，田邊 洋子<sup>1</sup>，井上 隆之<sup>4</sup>，片倉 賢紀<sup>1</sup>，  
島田 義仁<sup>5</sup>，紫藤 治<sup>1</sup>

【目的】 エゴマ葉減圧マイクロ波乾燥粉末(以下，エゴマ葉粉末と略す)には他の植物葉に比べて， $\alpha$ -リノレン酸や抗酸化物質であるロスマリン酸が多く含まれることから，エゴマ葉粉末の機能性を検証するためにヒト介入試験を行った。

【方法】 島根県浜田市と川本町に在住する 30-60 歳の健常者ボランティアを募り，血液を採取後，食生活習慣や病気の既往歴，内服の有無，などは自記式質問表により，食事栄養調査(DHQ:食事歴法質問票)は対面式聞き取り法により調査した。88 名の応募者から本介入試験参加者とした 60 名をプラセボ群(食物繊維であるペクチン 0.9g と賦形剤 2.1g を飲用，15/15 名， $47.0 \pm 1.6$  歳)とエゴマ葉粉末群(エゴマ葉粉末を 9g 飲用，15/15 名， $47.4 \pm 1.5$  歳)に分け，試験開始 3 か月後と 6 か月後にその効果を検証した。また，治験者には家庭内血圧測定装置を配布し，起床時と就寝前の血圧を測定してもらい，治験者はコンプライアンス表に，血圧測定値と毎日の摂取量，健康度を記入した。本研究を実施するにあたり，加藤病院倫理委員会の承認を得たうえで，参加者へ説明を実施した後，各自から同意書を得た。

【結果と考察】 1) 起床時と就寝前の収縮期・弛緩期血圧は両群間で有意差が認められなかったが，起床時の収縮期血圧が 120 mmHg 以上の治験者で再解析を行うと，治験期間の経過に伴い，起床時の収縮期血圧と拡張期血圧はともにエゴマ葉粉末群では低下傾向がみられた。2) エゴマ葉粉末摂取 6 カ月後の赤血球膜の  $\alpha$ -リノレン酸が増加傾向を示した。3) 3 カ月と 6 カ月の測定値から治験前の測定値を差し引いた値(変化値)は，エゴマ葉群ではプラセボ群にくらべて，血清中の抗酸化力(BAP)は高値を示し，6 か月後の酸化 LDL は低値を示した。4) エゴマ葉粉末群では，骨吸収マーカーの骨型酒石酸抵抗性フォスファターゼ(TRAP-5b)は 6 か月後に減少し，骨形成マーカーである骨型アルカリフォスファターゼの 6 か月後の変化値は低値を示した。

本研究成果から，エゴマ葉減圧マイクロ波乾燥粉末の飲用による動脈硬化の発症・進行と骨粗鬆症への予防効果が示唆される。

## O-6 高脂肪食負荷マウスの内臓脂肪および耐糖能に対する n-3 系脂肪酸の作用

麻布大学 生命・環境科学部 食品生命科学

○金井 孝道, 原馬 明子, 守口 徹

【目的】近年, 日本人の食生活は欧米化により大きく変化し, 脂質摂取量が増加している。脂質の過剰な摂取は, 中性脂肪の合成を高め, 内臓脂肪蓄積および耐糖能障害を示すことが知られており, インスリン非依存型糖尿病の発症に強く影響を及ぼすと考えられている。魚油などに多く含まれる n-3 系脂肪酸は血液中および肝臓中脂質の低下作用が報告されていることから, 脂質代謝を改善することにより, 内臓脂肪の蓄積予防, 糖尿病初期症状とされる血糖上昇に対する抑制効果が期待できる。そこで, 本研究では n-3 系脂肪酸欠乏ならびに正常マウスに高脂肪食を負荷した時の血糖値変化を観察し, 内臓脂肪蓄積および耐糖能に対する n-3 系脂肪酸素材の効果について検討した。

【方法】n-3 系脂肪酸欠乏(n-3 Def)または n-3 系脂肪酸含有(n-3 Adq)飼料で, 飼育・繁殖して得られた 10 週齢の ICR 系雌性マウスを用いた。群構成は, n-3 Def もしくは n-3 Adq の基礎飼料を対照群(Cont 群), 各基礎飼料に 10%ラードを加えたものを高脂肪食群(HF 群), 8%ラードと 2%オキアミ油を加えたものを高脂肪食+オキアミ油群(HF-Krill 群)の計 6 群とした。10 週間飼育した後に, 耐糖能試験および肝臓重量, 精巣・腸間膜周囲の脂肪重量, 血漿中のアミノ基転移酵素(GOT, GPT), 脂質濃度, 肝臓中脂質含量として中性脂肪(TG), 遊離脂肪酸(NEFA)を測定した。

【結果】各基礎飼料群共に HF 群は Cont 群に対し明らかな体重増加を示し, 耐糖能試験および精巣・腸間膜周囲の脂肪重量, 肝臓中 TG, NEFA 含量で有意に高値を示した。一方, HF-Krill 群は摂餌量, 摂水量で高値を示したにもかかわらず, HF 群に対し耐糖能試験で明らかな低値を示し, さらに精巣・腸間膜周囲の脂肪重量, 血漿中 NEFA 濃度, 肝臓中 TG, NEFA 含量においても有意に低値を示した。

【考察】高脂肪食の摂取は, 内臓脂肪蓄積に伴う体重増加を呈し, 肝臓中脂質含量を上昇させ, 脂質代謝異常を起こしただけでなく, インスリン抵抗性も引き起こすことが示唆された。今回, n-3 系脂肪酸として用いたオキアミ油は, 高脂肪食負荷による一連の変化を抑制していた。このことは, 高脂肪食摂取において, n-3 系脂肪酸が脂質代謝だけでなく, 膵臓機能の健全な維持に有効に働いていることが考えられた。

## O-7 SHRSP5/Dmcr 組織所見における非アルコール性脂肪性肝炎食事療法の効果

金城学院大学 生活環境学部<sup>1</sup>, 名古屋大学大学院 医学研究科<sup>2</sup>, 中部大学 生命健康科学部<sup>3</sup>

○玉田 葉月<sup>1,2</sup>, 北森 一哉<sup>1,2</sup>, 内藤 久雄<sup>2</sup>, 賈 小芳<sup>2</sup>, Husna Yetti<sup>2</sup>, 小林 身哉<sup>1</sup>, 那須 民江<sup>3</sup>

【背景・目的】非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis:NASH)は、近年問題視されている疾患であり、メタボリックシンドロームの肝における表現型であると考えられている。本邦においてもその対策が急務であるが、未解明の部分が多い。その原因のひとつに、これまでヒトの NASH を的確に表現するモデル動物が報告されていないということがある。本研究では、SHRSP の亜系統である SHRSP5/Dmcr を用いて、食事療法の効果について検討を行った。

【方法】10 週齢雄 SHRSP5/Dmcr を 3 群に分け、1.普通飼料を与える群(SP group), 2.高脂肪・高コレステロール飼料を与える群(HFC group), 3.一定期間、高脂肪・高コレステロール飼料を与えた後、普通飼料に切り替えて飼育を行う群(HFC/SP group)とした。HFC/SP group はさらに 3 群に分け、飼料を切り替える時期を変え、それぞれ進行した病態の改善効果を分析した。

【結果・考察】HFC group では肝への脂肪沈着から線維形成までが経時的に観察され、SHRSP5/Dmcr がヒトの NASH の病態をよく表現していることが示された。SP group でこのような変化は認められなかった。NAFLD(nonalcoholic fatty liver disease)の活動性を示す NAFLD activity score は、HFC group で上昇するが HFC/SP group で低下しており、脂質制限が有効であることが示された。HFC group では、飼料投与開始後 8 週間で顕著な線維沈着が認められ、病変は肝臓の辺縁部に特に集中していた。線維化形成後に、飼料を切り替えてもこの病変に大きな改善は認められなかった。また、HFC group では脂肪の沈着により肝細胞が膨化し、類洞が狭窄していたが、HFC/SP group では中心静脈付近の肝細胞を中心に脂肪滴が減少し、類洞が観察されるまで肝細胞が回復していた。同様に、肝障害マーカーである AST, ALT レベルも HFC group で経時的に上昇し、飼料の切り替えにより低下した。以上のことから、脂質制限を主体とした食事療法は肝への脂肪蓄積に対して有効であることが食餌性モデル SHRSP5/Dmcr を用いて示された。今後は、さらに詳細な病態メカニズムの解明が必要である。

## O-8 ホスファチジン酸によるアスピリン潰瘍抑制

徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス<sup>1</sup>, 福山大学 生命工学部<sup>2</sup>

○田中 保<sup>1</sup>, 森戸 克弥<sup>1</sup>, 木下 正文<sup>1</sup>, 大本 真弓<sup>1</sup>, 近藤 宏樹<sup>2</sup>, 瓜倉 真衣<sup>2</sup>,  
里内 清<sup>2</sup>, 徳村 彰<sup>1</sup>

【目的】 リゾホスファチジン酸(LPA)は細胞増殖因子様脂質であり, その受容体は消化管の管腔側にも存在すると報告されている. LPA はこの受容体を介しコレラ毒素誘導性の下痢を止め, 小腸粘膜上皮のアポトーシスを回避させるなどの作用を示す. 我々は LPA の経口摂取がストレス性胃潰瘍を予防できることやホスファチジン酸(PA)の腭液処理により LPA が生じることを明らかにしている. 今回, 我々は PA の胃における消化とアスピリン潰瘍の抑制効果について検討を行った.

【方法】 カルボキシメチルセルロース(CMC)に懸濁したアスピリン(300 mg/kg)を24 時間の絶食を行ったマウスに経口投与することによって胃粘膜障害を惹起した. アスピリン投与後3時間で胃壁に形成された粘膜損傷の長さの総和を計測し, 傷害の程度を比較した. PAやLPAなどの脂質はCMC懸濁液として経口投与した. また, 絶食させたマウスに15-30分間, マウス・ラット用標準固形飼料を給餌した後, 胃内容物より脂質を抽出し, PA および LPA 含量を調べ, 餌のそれらと比較した. さらに, 免疫染色法によって胃壁に発現するLPA2受容体について調べた.

【結果と考察】 飼料の全リン脂質に占めるPAおよびLPAの割合はそれぞれ15%および1.5%であるのに対し, これを摂取したマウスの胃内容物におけるそれらの値はそれぞれ, 4.5%および4.2%となっていた. このPAおよびLPAをPhos-tag複合体としてMALDI-TOF MSにて解析した結果, PAのPLA2分解に由来すると思われるLPA分子種が生じていることも明らかになったことから, PAが胃でLPAへと消化されていることが確認できた. アスピリン惹起性の粘膜損傷に対する種々の脂質の効果を調べた結果, トリグリセリド, 遊離脂肪酸およびリゾホスファチジルコリンが無効であるのに対し, ホスファチジルコリン, PA および LPA には抗アスピリン潰瘍効果が観察された. 中でも, PA は LPA の有効濃度の 1/10 (0.57 $\mu$ mol/kg)でもコントロールの50%程度に潰瘍形成を減弱させていた. また, 胃粘膜の表層粘液細胞には LPA2 受容体が発現することが免疫染色実験により明らかとなった. 以上より, PAの抗アスピリン潰瘍効果には消化物として産生されるLPAが関わっている可能性が示唆された.

## O-9 食餌多価不飽和脂肪酸による長寿関連分子 SIRT1 の制御

秋田大学 教育文化学部 生活者科学

○池本 敦<sup>1</sup>, 鎌田 友紀<sup>1</sup>, 関 愛平<sup>1</sup>, 篠村 沙弥香<sup>1</sup>

【目的】SIRT1はNAD<sup>+</sup>依存的脱アセチル酵素であるSirtuinファミリーの1つであり、細胞内でエネルギーが減少すると活性化され、各種タンパク質を脱アセチル化することで活性を制御し、生体を低エネルギーに適応させる作用を有する。SIRT1の活性化は、カロリー制限による寿命延長と同等の効果があるとされ、2型糖尿病などの生活習慣病予防に有効であることが示されている。本研究では、DHAなどの多価不飽和脂肪酸の摂取がマウス肝臓のSIRT1 mRNA発現及び酵素活性に及ぼす影響を調べた。

【方法】牛脂(高飽和・一価不飽和脂肪酸)、月見草油(高リノール酸 18:2n-6)、シソ油(高 $\alpha$ -リノレン酸 18:3n-3)、魚油(高DHA 22:6n-3)をそれぞれ重量比10%添加した無脂肪精製資料を4週齢の雄性ICR系マウスに8週間摂取させた。肝臓からRNAを抽出し、Real-time PCR法でSIRT1 mRNA発現を定量した。SIRT1の脱アセチル化酵素活性は、蛍光標識ペプチドを基質として測定した。また、培養細胞系で評価するために、ヒト由来肝臓細胞株であるHepG2を用いて同様の解析を行った。

【結果】マウス肝臓ではn-3系脂肪酸を多く含むシソ油と魚油の摂取によりSIRT1 mRNA発現が促進された。また、ミトコンドリア局在型アイソフォームであるSIRT3の発現もシソ油群と魚油群で有意に上昇した。魚油を摂取したマウス肝臓では、SIRT1脱アセチル化酵素活性の上昇も確認された。SIRT1活性化で肝臓の脂肪酸酸化が促進されることが分かっているが、今回の実験でもSIRT1発現と中性脂肪量が逆相関しており、魚油摂取マウスで最も中性脂肪量が低かった。HepG2細胞では、25 $\mu$ MのDHA処理でSIRT1 mRNA発現が促進され、DHAが直接肝臓細胞のSIRT1遺伝子発現を制御することが示された。

【考察・結論】これまでの研究でDHAは脂肪細胞の分化を抑制し、筋細胞や骨芽細胞の分化を促進することでメタボリック症候群や2型糖尿病などの生活習慣病の予防に有効であると考えられていたが、SIRT1の活性化もこれらに寄与することが示された。このようにDHAは抗老化作用を有することが示唆され、n-3系脂肪酸の摂取は寿命延長や健康増進に有用であると考えられる。

## O-10 安定同位体標識パルミチン酸を利用した脂質投与後の血清脂質変動曲線の解析

東北大学大学院 農学研究科 機能分子解析学

○木村 ふみ子, 仲川 清隆, 宮澤 陽夫

【目的】脂質の消化・吸収・取込の評価にあたり、脂質摂取後の血清トリグリセリド (TG 値) の変動は簡便な指標として利用される。しかし脂質は消化・吸収・取込 (血中からのクリアランス) に時間がかかるため、試験前の絶食が不十分な場合、ベースラインの分散が大きくなり、食後血中 TG 値の変動が不明確になる。そこで、発表者らは投与脂質を生体内由来の内因性脂質と区別するため、安定同位体標識パルミチン酸を食事由来脂質のトレーサーとして用いる方法の検討を行ってきた。本研究では、投与基剤に遊離脂肪酸であるオレイン酸とエステル体であるトリオレインを使用し、これらの違いが血清脂質の脂肪酸の変動曲線に与える影響についての解析を行った。

【方法】トレーサーとして[2-2H]パルミチン酸 50mg をオレイン酸またはトリオレイン 600mg に混合し、一晚絶食した雄性 SD 系ラットに乳化液として経口投与した。投与前と投与後、経時的に尾静脈採血を行い、得られた血漿を内部標準(C17:0)とともにメチルエステル化し、GC/MS 法にて[2-2H]パルミチン酸/内部標準比の変動曲線を作成した。さらに、GC-FID 法にて血清総脂肪酸量、パルミチン酸量、オレイン酸量の変動曲線の作成を行い、解析を行った。

【結果・考察】投与基材にトリオレインを用いた群では、投与後約 3.5 時間後に血清のトレーサー([2-2H]パルミチン酸)、総脂肪酸量、パルミチン酸量、オレイン酸量は最高に達し、その後緩やかに減少した。一方、投与基材にオレイン酸を用いた群では投与約 9 時間後に最高濃度に達し、投与脂質のトリグリセリド型と遊離脂肪酸型の違いが、血清脂質の変動曲線に影響を与えることが示された。変動曲線より求められる指標、ピーク到達時間、ピーク高、曲線下面積はトレーサー、血清総脂肪酸量、パルミチン酸のいずれについても、オレイン酸投与群の方がトリオレイン投与群より高くなった。特に、トレーサーはベースラインの値が低いため、ピーク高および曲線下面積の違いが顕著に表れた。一方で、血清オレイン酸のピーク高は、オレイン酸投与群とトリオレイン投与群でほぼ等しく、トレーサーとは異なる挙動を示した。

【結論】安定同位体標識パルミチン酸はベースラインの値が低く、投与後のピーク高および曲線下面積が鋭敏に変化するため、脂質の消化・吸収・取込過程の包括的評価に応用できる。

## O-11 FTIR を用いた血清極長鎖脂肪酸濃度予測および DHA 濃度によるペルオキシソーム病のスクリーニング評価

岐阜大学大学院 工学研究科<sup>1</sup>, 岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科<sup>2</sup>  
○五十川 みのり<sup>1</sup>, 吉田 敏<sup>1</sup>, 下澤 伸行<sup>2</sup>

【目的】ペルオキシソーム病の一種である副腎白質ジストロフィー(ALD)の現在知られている唯一の効果的な治療法は発症早期段階での造血幹細胞移植であり、早期迅速診断が期待されている。この難治性疾患は極長鎖脂肪酸(C24以上)の蓄積を特徴としており、臨床診断には血清極長鎖脂肪酸濃度(VLCFA)比が用いられている。本研究ではFTIR分析法を用いることにより、VLCFA比を非破壊的かつ簡便に予測することを目的とした。またペルオキシソームはドコサヘキサエン酸(DHA)合成の最終段階においてその反応の中心的な役割を担っている。そこで、DHA濃度がペルオキシソーム病のスクリーニングにおいて新しいマーカーと成り得るかについても検討した。

【方法】control, ALD, ペルオキシソーム病の極型である Zellweger 症候群(ZS)各5名ずつの血清サンプル0.3 $\mu$ LをそれぞれFTIR装置のATRプローブ上に載せ、風乾させた後に赤外スペクトル測定を行った。得られたスペクトルは全て2次微分処理し、各波数においてVLCFA比との網羅的な相関分析を行った。その後、相関の強い領域から2種類の波数を選び出し差をとったもの( $\Delta$ 吸光度)とVLCFA比との相関を調べた。さらに、脂肪酸濃度および2次微分スペクトル強度を要素としたクラスター分析(SPSS)も行った。

【結果・考察】算出した多くの $\Delta$ 吸光度においてVLCFA比と非常に高い相関を示した。さらに、着目した領域のスペクトル強度を要素としたクラスター分析ではcontrolと疾患とが概ね別のサブクラスターに分類された。また、DHA濃度を要素としたクラスター分析ではZSは完全に異なったサブクラスターに分類された。これは、特にペルオキシソームの障害の度合いが激しいZSではcontrolと比較してDHA濃度が著しく低いことを反映していると考えられ、血清DHA濃度がZSのスクリーニング評価における疾患マーカーとなり得ることを示している。

【結論】本研究により、ペルオキシソーム病のスクリーニングにおけるFTIR分析法の有用性が示唆された。また、現在診断に使われているVLCFA比以外にもDHA濃度のような疾患者に特徴的な脂肪酸組成を探索していくことで、ペルオキシソーム病をスクリーニングするのにより精度の高い指標の構築が可能であると考えられる。

## O-12 内モンゴル産羊の脳中 DHA の抽出及び精製技術に関する検討

女子栄養大学<sup>1</sup>, 内モンゴル農業大学<sup>2</sup>

○ボインドグルン 金花<sup>1</sup>, 額尔敦木圖<sup>2</sup>, 山田 麻未<sup>1</sup>, 孟和毕力格<sup>2</sup>, 西塔 正孝<sup>1</sup>, 鈴木 平光<sup>1</sup>, 香川 靖雄<sup>1</sup>

**【目的】**内モンゴルの含む中国北大陸では心臓血管系疾患が急増している。しかし、中国産の魚油製品の脂肪酸組成を測定したところ、DHA量は2%しか含まれていなく、現地の人々の健康維持には役に立たない。多くの消費者を持つ中国において、現地の資源を利用し、DHAの研究開発やその商品化を行なうことは、人々の健康維持に繋がる大切なことである。従来、モンゴル人は羊脳を食用とする習慣があり、羊脳は魚介類の非常に少ない内陸のモンゴル人がDHAを摂取するための一つ給源になっている。そのため、我々はモンゴル人が羊脳を食用とする食文化を考慮しながら、プリオン病が発生したことがないモンゴル草原産羊の脳DHAに注目し、それに関する研究に取り込んだ。そこで、今回は内モンゴル産羊脳中のDHAの抽出及び精製技術を検討した結果を報告する。

**【方法】**羊頭は10-11月にモンゴル地域で羊を集中的に殺す時期に購入した。内モンゴル農業大学にて羊頭を前処理し実験するまで-20度で冷凍保存した。羊脳を凍結乾燥し、水分を除き、①1:2のクロロホルム:メタノール溶液、②100%ヘキサン溶液、③1:2のヘキサン:エタノール溶液にサンプルを室温で24時間浸けておき、ろ過、濃縮、水洗、乾燥過程を経て、総脂質抽出量を測定した。抽出した羊脳脂質の前処理を行い、GCで脂肪酸組成を測定した。

**【結果】**3種類の溶媒の中では1:2のヘキサン:エタノール溶液を用いた場合に乾燥脳の総脂質抽出量は一番多く、効率は良好であった。生脳及び乾燥脳からそれぞれ11%と45%の脂質を抽出でき、内モンゴルでは年間出荷する羊は5300~6000万頭であり、約6000トンの羊脳、つまり52.8トンのDHAを生産できる。8%DHAから20%まで精製濃縮可能であるので、DHA油としては約150~300トン提供できる。

**【考察・結論】**DHAの研究を進める中で注目されたリン脂質のホスファチジルコリンなどは、DHAと同様に人の脳細胞にもともと多く含まれる成分であり、脳機能の鍵をにぎる成分とされている。天然草で育った草原の羊の脳中には、生体親和性の高いDHA結合型リン脂質が存在すると考えられる。また、羊脳中のリン脂質に関する報告も少ない。今後、新素材開発の基盤となる本研究を更に促進できれば、非常に面白く重要な研究になり、人々の健康維持に大きな貢献ができると思われる。

## O-13 アラキドン酸等の有用脂質成分の探索：アメフラシ類 (Aplysia spp.) に含まれる有用脂質成分

水産総合研究センター 中央水産研究所<sup>1</sup>, 島根県水産技術センター<sup>2</sup>

○齋藤 洋昭<sup>1</sup>, 井岡 久<sup>2</sup>

【背景と目的】乳幼児ではアラキドン酸合成能が弱く、調製粉乳への添加が推奨されているが、自然界には適確な供給源がない。そこで、食経験のある海洋生物を対象にアラキドン酸などの有用脂肪酸供給源を探索する目的で、低未利用海洋動物であるアメフラシ (*Aplysia kurodai*) 類の脂質を調べる。アメフラシやアマクサアメフラシ (*Aplysia juliana*) は島根県などで食用とされているが、含まれる脂質についてはほとんど分かっていない。脂質クラスや脂肪酸を調べ、本種の脂質特性を解明する。

【方法】2010年、島根県で採集されたアメフラシ (*Aplysia kurodai*) やアマクサアメフラシ (*Aplysia juliana*) の各器官 (外套膜, 中腸腺, 卵巣, 精巣) 及び胃内容物脂質の脂質クラスと脂肪酸組成を調べた。すべての脂肪酸は、ジメチルオキサゾリン (DMOX) 誘導体に変換後、ガスクロマトグラフィー-マススペクトル法で化学構造を決定した。

【結果と考察】全試料外套膜の脂質含量が1%以下であったが、中腸腺と卵巣では3~4%程度あり、内臓で高い傾向が見られた。脂質クラスは内臓ではトリアシルグリセロール (TAG), 外套膜ではリン脂質が主成分だった。各臓器の TAG, リン脂質すべてのクラスで、主要脂肪酸は 16:0, 18:0, 16:1n-7, 18:1n-7, 18:1n-9, 20:1n-11, 20:4n-6, 22:4n-6, 18:3n-3, 20:5n-3 および 22:5n-3 で、ドコサヘキサエン酸 (DHA, 22:6n-3) はほとんど含まれなかった。特に PUFA では、高含量のアラキドン酸 (20:4n-6) や n-6 ドコサテトラエン酸 (22:4n-6), イコサペンタエン酸 (20:5n-3), n-3 ドコサペンタエン酸 (DPA, 22:5n-3) が確認された。アメフラシ類は植食性で、アワビやサザエなど他の植食性巻貝と同様、アラキドン酸や n-3 ドコサペンタエン酸含量が高く DHA が痕跡量しか含まれないことから、餌料生物脂質の影響を受けると同時に DHA 生合成能が低いことが示唆された。

【結論】臓器も大きく高い脂質含量の中腸腺と生殖巣は、含まれる脂質の主成分は、トリアシルグリセロールで脂質の抽出も簡便ですみ、有望なアラキドン酸や n-3DPA 供給源の可能性が示された。

## P-1 天然及び養殖クロソイ(*Sebastes schlegeli*)の脂質成分

水産総合研究センター 中央水産研究所<sup>1</sup>, 青森県産業技術センター<sup>2</sup>

○齋藤 洋昭<sup>1</sup>, 石川 哲<sup>2</sup>

【背景と目的】クロソイ(*Sebastes schlegeli*)はメバル属の代表種で、美味とされ天然、放流、養殖があり、特に最近、放流、養殖が盛んとなってきている。一般に養殖魚と天然魚は、天然・養殖判別に関する情報が少なく、検出法や定量法が開発されていないため、相違を明らかにすることが難しく、表示の適正さの検証が困難となっている。本研究では最近養殖が盛んなクロソイの脂質や脂肪酸を検討し、その栄養成分を調べると同時に、養殖・天然の相違への示唆を見出すことを目的とする。

【方法】2009年、青森県で採集された天然・養殖クロソイ(*S. schlegeli*)の普通筋、肝臓及び胃内容物脂質の脂質クラスと脂肪酸組成を調べた。すべての脂肪酸は、ジメチルオキサゾリン(DMOX)誘導体に変換後、ガスクロマトグラフィー-マススペクトル法で化学構造を決定した。

【結果と考察】天然・養殖とも全試料普通筋の脂質含量は1%程度と低かったが、肝臓では12~14%程度あり、内臓に脂質を蓄積していた。各組織の脂質クラスはトリアシルグリセロール(TAG)が中心で、相当量のリン脂質が含まれていた。筋肉、内臓ともTAG中の主要脂肪酸は14:0, 16:0, 18:0, 16:1n-7, 18:1n-7, 18:1n-9, 20:1n-11, 22:1n-11, 20:5n-3(イコサペンタエン酸, EPA)および22:6n-3(ドコサヘキサエン酸, DHA)で、リン脂質では、16:0, 18:0, 16:1n-7, 18:1n-7, 18:1n-9, 20:4n-6, EPA および DHA だった。PUFAの中では、通常以外の海産魚類と同様にEPA, DHAが主成分であったほかに、高い含量のアラキドン酸が見出された。胃内容物脂質も類似する脂肪酸組成であったことから、クロソイは養殖・天然とも近い食性で、類似する脂肪酸を蓄積することが推定された。本実験からは、天然・養殖判別の的確なマーカー脂肪酸は見出せなかった。養殖成魚の餌料はマイワシなどの生餌が主で、天然物との相違が出にくいと推定された。

【結論】クロソイのリン脂質中には40%を超えるDHAと相当量のEPA, アラキドン酸などの有用脂肪酸が見出された。また、天然・養殖判別のためのマーカー脂肪酸は見出されなかった。

## P-2 FTIR による血清極長鎖脂肪酸濃度予測法の開発

岐阜大学大学院 工学研究科<sup>1</sup>, 岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科<sup>2</sup>  
○五十川 みのり<sup>1</sup>, 吉田 敏<sup>1</sup>, 下澤 伸行<sup>2</sup>

【目的】FTIR 測定では、試料に含まれる官能基成分についての情報を知ることができる。また試料を非破壊的に測定することが可能であり、測定時間も非常に短い。本研究では、この特性を難治性疾患の一つであるペルオキシソーム病の診断に生かせないかと考えた。ペルオキシソーム病は細胞内に極長鎖脂肪酸(VLCFA)の蓄積を特徴とする神経疾患であり、血清中の VLCFA 濃度比が診断の指標とされている。今回、IR スペクトルの主に低波数領域( $1100\text{-}750\text{cm}^{-1}$ )を中心に FTIR 分析によって VLCFA 濃度比を予測する方法の開発を目指した。

【方法】飽和 VLCFA の標品(C26:0, C22:0)をクロロホルム:メタノール=1:2 溶液にとかし、標準脂肪酸溶液を作製した。それらを異なる混合比で混ぜ合わせたものを FA モデル系、さらにそこに BSA を加えた系を FA-BSA モデル系として、それぞれ FTIR 測定を行った。また、ペルオキシソーム病の一種であり VLCFA 濃度が高いとされている副腎白質ジストロフィー(ALD), Zellweger 症候群(ZS), control 各 5 名ずつの血清サンプル  $0.3\mu\text{L}$  を各々 FTIR 測定した。得られたスペクトルデータは全て 2 次微分処理をし、解析に充てた。

【結果・考察】FA モデル系の FTIR 測定により、低波数領域には VLCFA の鎖長に応じた系統的な変化を示す領域の存在が確認された。また、血清の IR スペクトル強度と C26:0/C22:0 比との相関分析を行ったところ、非常に高い相関を示すスペクトル領域が複数存在した。それらの領域から 2 種類の波数を選び出し差をとったもの( $\Delta$ 吸光度)と、C26:0/C22:0 比との相関を調べた。すると、算出した多くの  $\Delta$  吸光度において有意な相関を示し、特に  $870\text{cm}^{-1}$  付近から  $780\text{cm}^{-1}$  付近の強度を差し引いた  $\Delta$  吸光度は非常に高い相関( $R^2=0.85$ )を示した。さらに、FA-BSA モデル系の FTIR 測定においても同様に、 $870\text{cm}^{-1}$  付近、 $780\text{cm}^{-1}$  付近ともに C26:0/C22:0 比と高い相関関係を示した。これは、血清 VLCFA 濃度予測における FTIR 分析の有用性を示唆していると考えられる。

【結論】本研究により、FTIR 分析によって VLCFA 濃度比を予測できる可能性が示唆された。

### P-3 マウス ES 細胞の分化過程での脂肪酸変動に対する細胞外リノール酸及び $\alpha$ -リノレン酸の影響

岐阜大学大学院 医学系研究科 再生医科学<sup>1</sup>, 岐阜大学 工学部 生命工学科<sup>2</sup>  
○西岡 真弘<sup>1</sup>, 吉田 敏<sup>2</sup>, 國貞 隆弘<sup>1</sup>

【目的】脂肪酸代謝と分化の関係を調べるため、培地に種々の脂肪酸を加えてマウス ES 細胞の培養を行い、分化過程での脂肪酸組成の変動を計測し、形態的な分化過程と比較することで、マウス ES 細胞の分化における脂肪酸の役割について研究した。

【方法】初めにマウス ES 細胞を通常の培地で培養して増やした後、8 種類(通常の培地又は遊離脂肪酸 C18:1 n-9, C18:2 n-6, C18:3 n-3 のいずれかを 10 $\mu$ M 加えた培地 $\pm$ 培地内分化抑制因子 LIF)の培地に分けて継代をした。回収した細胞を洗浄、メチルエステル化し GCMS を用いて細胞内脂肪酸組成を測定した。dish 上での細胞のメラノサイト等への分化の過程を顕微鏡により観察した。

【結果・考察】LIF を培地から抜いて分化を開始させた細胞内の n-6 系不飽和脂肪酸の変動を見ると、通常培地および+C18:1 添加条件においては、アラキドン酸 (C20:4) は開始後若干減少したが 7 日目に分化前の 1.5 倍まで顕著に上昇し、その後はほぼ一定に保たれていた。+C18:2 では C20:4 は通常培地のものよりも 30% 低い量までしか上昇せず、その後若干減少した。また+C18:3 では、通常培地のものと同様に C20:4 は 7 日目に分化前の 1.5 倍まで顕著に上昇したが、9 日目には大きく減少し、その後は低いままになった。一方、未分化状態の細胞においては、増殖能や細胞形態は培地に加えた脂肪酸による違いはあまり見られなかった。また、分化開始後比較的早期から大きく増減する脂質 X が測定された。ES 細胞を分化させる条件では、通常培地および+C18:1 では 7 日目で形態変化が開始し 9 日目、11 日目で分化した細胞塊の増大が観察できたが、+C18:2, +C18:3 においては 7~9 日目にかけて多くの細胞が死んで浮遊してしまったため、その後の形態変化について明瞭な観察はできなかった。未分化の条件では、+C18:2 でも+C18:3 でも細胞死は起きず、通常の未分化 ES 細胞と同じ形態を保っていた。

【結論】10 $\mu$ M の C18:1n-9 の添加は ES 細胞の分化と維持にはあまり影響しなかった。しかし、C18:2n-6 の添加は、分化に伴って増大するはずの C20:4 の上昇を逆に抑制しその後も低いままになり、細胞死に繋がった可能性がある。脂肪酸代謝は ES 細胞の分化過程に重要な役割をしていると考えられる。

## P-4 香川県内で出産した授乳婦母乳成分と妊娠中体重増加

香川県立保健医療大学<sup>1</sup>, (社医)大樹会総合病院回生病院<sup>2</sup>

○山主 智子<sup>1</sup>, 加太 英明<sup>1</sup>, 尾筋 淑子<sup>1,2</sup>, 細萱 茂実<sup>1</sup>, 松村 恵子<sup>1</sup>

【目的】人乳成分は様々な要因により変化し、特に脂肪酸は母親の食事内容に大きく影響される。私達は既に香川県内で出産した授乳婦の分娩後3-5日の母乳成分について報告している。今回、母乳成分と妊娠中の体重増加との相関を検討し、有意な結果が得られたので報告する。

【方法】2010年11月1日-2011年3月31日に香川県内A病院にて分娩し、書面にて同意の得られた授乳婦52名より、分娩後3, 4, 5日目の授乳前の10時に助産師が用事にて母乳を採取し、 $-20^{\circ}\text{C}$ にて保存した。母乳よりFolch法にて脂質を抽出し、脂肪酸メチル化キット(ナカライテスク株)を用いてメチル化及び精製後、GCMS(島津 GCMS-QP5050A)にて、リノール酸(LiA), ドコサヘキサエン酸(DHA), エイコサペンタエン酸(EPA), アラキドン酸(AA), ステアリン酸(StA)濃度を定量した。またタンパク質濃度とトリグリセリド(TG)濃度を和光社製キットにより定量した。妊娠前、分娩直前の体重はカルテより得て、妊娠中の体重増加を算出した。データ分析には統計解析ソフト Origin(Light Stone)を用いた。本研究は、香川県立保健医療大学及び当該病院での倫理審査を受け実施した。

【結果】授乳婦の年齢は  $30.1 \pm 5.2$  歳であった(mean $\pm$ SD で表示)。授乳婦の出産歴及び分娩時の生理状態は統一しなかった。妊娠中の体重増加と、母乳中LiA, AA, StA, TG 及びタンパク質濃度の間に相関は見られなかった。妊娠中の体重増加と、分娩後3, 4, 5日目母乳中EPA及びDHA濃度の相関係数(r)及び有意水準(p)は以下の通りであった: EPA 3日目 ( $r=-0.23$ ,  $p=0.126$ ), 4日目 ( $r=-0.33$ ,  $p=0.018$ ), 5日目 ( $r=-0.28$ ,  $p=0.051$ ); DHA 3日目 ( $r=-0.20$ ,  $p=0.183$ ), 4日目 ( $r=-0.35$ ,  $p=0.016$ ), 5日目 ( $r=-0.25$ ,  $p=0.093$ )。

【考察】妊娠中の体重増加と、母乳中4及び5日目のEPA濃度または4日目DHA濃度には逆相関の傾向がみられた。新生児の脳・神経系の発達及び脂質代謝に重要なn-3系脂肪酸は、母乳から供給されるものと考えられる。母乳中の脂肪酸濃度に影響を与える因子等について、今後さらに詳しく検討してゆきたい。

## P-5 地域在住一般高齢者の認知機能に対するエゴマ油を使用した地中海式食事の効果

島根県立大学<sup>1</sup>, 島根大学 医学部 生理学<sup>2</sup>, (社医)仁寿会加藤病院<sup>3</sup>

○山下 一也<sup>1</sup>, 橋本 道男<sup>2</sup>, 加藤 節司<sup>3</sup>, 大野 美穂<sup>3</sup>, 田邊 洋子<sup>2</sup>, 片倉 賢紀<sup>2</sup>, 松本 亥智江<sup>1</sup>

【目的】近年、アルツハイマー病は食事栄養との関連が指摘されており、最近欧米では、地中海式食事がアルツハイマー病の予防に効果があるとの報告が多くなされている。しかし、地中海式食事ではオリーブ油やナッツ類を多く使用しており、わが国の高齢者にはそのまま適用できない面も含まれている。そこで、本研究では、オリーブ油の代わりにエゴマ油を代用し、地中海式食事をベースにわが国の高齢者に適用できるものを開発し、地域在住一般高齢者の認知機能低下の予防効果を見ることを目的とした。

【方法】平成23年11月にこの研究のエントリーをして、エゴマ油を摂取している住民、介入群(22名、平均年齢69.5±0.8歳)と普段通りの食生活をしている住民、対照群(13名、平均年齢70.4±1.1歳)の2群に分類した。料理教室は、管理栄養士が中心になり、月に1回、エゴマ油を使った地中海料理教室をA町にて、定期的で開催した。料理教室参加者へは、来室時に、約1ヶ月分のエゴマ油を提供し、毎日の家庭の食事に使用してもらうことを義務付けており、その遵守度は自己申告によりチェックした。介入前、半年後の健康診断(身体測定、血圧、血液検査)、認知機能テスト(HDS-R;改訂版長谷川式簡易知能スケール、MMSE; Mini-Mental State Examination, FAB;前頭葉機能検査)を行い、比較検討した。尚、介入群の料理教室への参加度はほぼ100%であった。

【結果と考察】HDS-Rの比較では、介入群の介入前後で、28.0±0.4点から27.3±0.8点、対照群では、28.0±0.4点から27.3±0.8点と、有意な変化はみられなかった。一方、MMSEでは、介入前後で、28.0±0.5点から29.3±0.4点、対照群では、27.5±0.7点から28.0±0.5点、FABでは、介入前後で、15.9±0.4点から17.0±0.3点、対照群では、15.0±0.4点から15.6±0.4点へと、介入群では有意な上昇を認めた(いずれも $p<0.05$ )。

【結論】本研究成果から、地域在住一般高齢者への認知機能に対するエゴマ油を使用した地中海式食事の効果が示唆された。

## P-6 高齢者の情動機能(うつとやる気)と赤血球膜脂肪酸との関連性: Shimane CoHRE Study 中間報告

島根大学 医学部 環境生理<sup>1</sup>, 島根大学 総合科学研究支援センター<sup>2</sup>, 島根大学 医学部 解剖<sup>3</sup>, 島根大学 医学部 内科第3<sup>4</sup>, 島根大学 医学部 病態病理<sup>5</sup>, 島根大学 医学部 環境予防医<sup>6</sup>, 島根大学 疾病予知予防研究拠点<sup>7</sup>

○橋本 道男<sup>1</sup>, 片倉 賢紀<sup>1</sup>, 田邊 洋子<sup>1,2</sup>, 井上 隆之<sup>3</sup>, 山口 修平<sup>4,7</sup>, 並河 徹<sup>5,7</sup>, 塩飽 邦憲<sup>6,7</sup>, 紫藤 治<sup>1</sup>

【目的】食生活と精神神経疾患との因果関係を、予防医学の観点から検討した報告はほとんどされていない。我々は、島根大学疾病予知予防研究拠点(Shimane CoHRE)に集積される試料とデータベースから、高齢者の情動機能と食事栄養、特に魚摂取との関連性を検討している。本研究はその中間報告である。

【方法】疾病予知予防研究拠点で行った検診参加者のうち、島根県隠岐島調査 214 名(男性 71 名, 年齢 73.2±8.8 歳;女性 143 名, 年齢 72.0±8.0 歳)と邑智郡邑南町調査 236 名(男性 98 名, 年齢 66.5±7.7 歳;女性 138 名, 年齢 68.3±6.5 歳)の赤血球膜脂肪酸を測定し、当該施設のデータベースから入手したタッチパネル式認知機能スコア, うつスコア(SDS), ならびに、やる気スコアと赤血球膜脂肪酸との関連性について検討した。赤血球膜脂肪酸はガスクロマトグラフ法で測定した。

【結果】1)青魚摂取量と赤血球膜エイコサペンタエン酸(EPA)とドコサヘキサエン酸(DHA)との間には有意な正の相関が認められた。女性は男性より青魚の摂取が多い傾向にあり、赤血球膜のアラキドン酸(AA)と DHA は男性より高値を示した。しかしながら、認知機能、やる気、ならびにうつの各スコアには男女間で有意差が認められなかった。2)年齢と性別を制御因子とした偏相関解析では、やる気スコアと赤血球膜 AA, DHA との間では、いずれも正の相関が認められた。3)隠岐島は邑南町に比べて、平均年齢、青魚の摂取、赤血球膜の AA, EPA, DHA, はいずれも高値を示し、同様にやる気とうつスコアも高値を示した。4)年齢と性別を制御変数とした偏相関解析では、隠岐島ではやる気スコアならびにうつスコアと赤血球膜 AA との間には有意な正の相関が認められた。一方、邑南町では、隠岐島と異なり、やる気スコアならびにうつスコアと赤血球膜の AA, EPA, DHA との間にはそれぞれに有意な負の相関が認められた。

【結論】魚摂取量とやる気やうつのスコアとには関連性が認められた。

## P-7 魚食習慣と精神的ストレス負荷時の心臓血管系反応

国立精神 神経医療研究センター TMC<sup>1</sup>, 金沢大学 理工学部 機械工学<sup>2</sup>, 災害医療センター 精神<sup>3</sup>, 科学技術振興機構 CREST<sup>4</sup>

○野口 普子<sup>1,4</sup>, 松村 健太<sup>2,4</sup>, 山越 健弘<sup>2</sup>, 松岡 豊<sup>1,3,4</sup>

【目的】高頻度の魚食習慣には心臓血管系疾病を予防する効果があると考えられている。しかしながら、魚食習慣と、心臓血管系疾病の発症リスクと関連する精神的ストレス負荷時の心臓血管系反応との関係性は明らかになっていない。そこで本研究では、魚食習慣の有無が、暗算課題(=精神的ストレス負荷)遂行時の心臓血管系反応に与える影響について調べた。

【方法】参加者は、魚食群(男性2名と女性10名、週3-4回70g以上の魚食習慣、21.4±3.7歳)と統制群(男性2名と女性11名、週1-2回70g以下の魚食習慣、21.9±3.1歳)を対象とした。質問紙は、食物摂取頻度調査票(FFQ; Tsugane et al., 2003)を用いた。課題は、5000から13を連続的に引き続けていく暗算課題を用いた(松村・澤田, 2009)。手続きは、7分間の順応区間に続く3分間の安静区間(BS), 5分間の暗算課題(MA), 9分間の回復区間(0~3分目:R1, 3~6分目:R2, 6~9分目:R3)の順で実験を実施した。心臓血管系指標は、最高、平均、最低血圧(それぞれ、SBP, MBP, DBP), 心拍出量(CO), 全末梢抵抗(TPR), 心拍数(HR), 前駆出期(PEP), 圧反射受容体感度(BRS), 基準化容積脈波(NPV), 心臓-手指間脈波伝播速度(cfPWV)を測定もしくは算出した(松村, 2011)。分析は、各心臓血管系指標に対して、群(魚食, 統制)と区間(BS, MA, R1, R2, R3)を要因とする混合計画分散分析を実施した。

【結果】質問紙については、魚食回数と、魚介類、藻類、果実類摂取量において、魚食群>統制群という有意な差が認められた。心臓血管系指標については、SBP, MBP, DBP, HR, cfPWVでは魚食群<統制群、PEP, BRSでは魚食群>統制群という有意な群の主効果が認められた。また、SBP, MBPでは群と区間の交互作用が有意であり、その下位分析から、魚食群の回復性が早いことが明らかとなった。

【考察】本研究の結果より、魚食群は統制群と比べ、より好ましい心臓血管系反応を示すことが明らかとなった。こうした心臓血管系反応が、魚食者における心臓血管系疾病有病率の低さを説明する背景機序の一端を担っている可能性が示唆された。

## P-8 精神疾患の死後脳嗅内皮質における脂肪酸組成について

富山大学 医学部 公衆衛生<sup>1</sup>, 理化学研究所 脳科学総合研究センター<sup>2</sup>

○浜崎 景<sup>1</sup>, 浜崎 智仁<sup>2</sup>, 稲寺 秀邦<sup>1</sup>

【目的】 先行研究より, 統合失調症や気分障害患者で血中 n-3系多価不飽和脂肪酸が健常者に比べて低いことが報告されている. またこれらの疾患における死後脳の眼窩前頭皮質では, ドコサヘキサエン酸(DHA)が低いことも報告されている. 我々は, 前々回の日本脂質栄養学会(第 19 回大会)で, これら疾患での死後脳海馬では n-6 系多価不飽和脂肪酸が低下していることを報告し, 更に前回(第 20 回大会)で, 死後脳扁桃体の多価不飽和脂肪酸がほとんど変化していなかったことを報告している. 今回, 死後脳嗅内皮質での脂肪酸組成の対照・症例研究を行ったので報告する.

【方法】 年齢・性別およびその他 5 つの因子でマッチングした統合失調症, 双極性障害, 大うつ病, 対照(各 15 名ずつ)の死後脳嗅内皮質サンプルは, Stanley Medical Research Institute (米国, メリーランド州)から入手した. 連続する 3 枚の凍結スライド(14 $\mu$ m)から嗅内皮質を削り取り, オモジナイズ後に Bligh & Dyer 法により総脂質を抽出. その後薄層クロマトグラフィーにて, リン脂質を分離しメチル化後ガスクロマトグラフィーにて脂肪酸を測定した.

【結果】 メジャーな n-3 系多価不飽和脂肪酸(および n-6 系多価不飽和脂肪酸)では特に有意差は認められなかった. DHA の脂肪酸組成(Area%)は, 統合失調症, 双極性障害, 大うつ病, 対照で,  $11.2 \pm 1.5$ ,  $11.8 \pm 0.9$ ,  $11.1 \pm 1.4$ ,  $11.9 \pm 0.9$  であった. またアラキドン酸は, それぞれ  $9.1 \pm 1.2$ ,  $9.7 \pm 0.8$ ,  $9.7 \pm 0.5$ ,  $9.9 \pm 0.6$  であった. なお, 一価不飽和脂肪酸および飽和脂肪酸でも特に有意差は認められなかった.

【考察】 先行研究の眼窩前頭皮質の結果とは異なり, メジャーな多価不飽和脂肪酸では有意差は認められなかった. これらの精神疾患での多価不飽和脂肪酸の変化は, 脳の特定部位での特有の現象であり, 嗅内皮質では関連がない可能性が示唆された. 今後更に他の関連する部位も調査する必要があると考えられた.

【結論】 統合失調症, 双極性障害, 大うつ病, 対照の死後脳嗅内皮質の脂肪酸組成では有意差は認められなかった.

## P-9 ラット空間認知学習能を向上させる DHA の脂質形態について

(株)マルハニチロホールディングス 中央研究所<sup>1</sup>, 島根大学 医学部 生理<sup>2</sup>, 島根大学 医学部 解剖<sup>3</sup>

○小林 勇紀<sup>1</sup>, 橋本 道男<sup>2</sup>, 片倉 賢紀<sup>2</sup>, 田邊 洋子<sup>2</sup>, Abdullah Al Mamun<sup>2</sup>, 井上 隆之<sup>2,3</sup>, 椎名 康彦<sup>1</sup>, 丸山 一輝<sup>1</sup>, 紫藤 治<sup>2</sup>

**【目的】** 現在, 市場に流通しているドコサヘキサエン酸(DHA)は, 主に, リン脂質結合型(DHA-PL), エチルエステル型(DHA-EE), トリグリセリド型(DHA-TG)の3種である. これまでに, DHA の記憶学習能向上効果に関する研究が多数報告されているが, 上記のような異なる脂質形態の DHA について, それぞれの記憶学習能向上効果を比較した例は少ない. 本研究室では, これら3種の DHA について, ラットの記憶学習能に及ぼす影響を比較, 検討した.

**【方法】** 魚油抜き飼料で2世代継代飼育した30週齢のWistarラット(♂)48匹を4群に分け, Control群には蒸留水を投与し, DHA-PL群, DHA-EE群, DHA-TG群には, それぞれ, アメリカオオアカイカ由来リン脂質(リン脂質含量36.5%), エチルエステル処理をした市販カツオ油, 通常の市販カツオ油(トリグリセリド型)を経口投与した(DHAとして300mg/kg/day). 4週間の前投与の後, 8方向放射状迷路課題法を用いて空間認知学習能を評価した. 試験終了後, 評価を終えたラットから血漿, 海馬および大脳皮質を回収し, ガスクロマトグラフィーによる脂肪酸組成分析を行った.

**【結果】** DHA-PL群, DHA-EE群, DHA-TG群の全てにおいて参照記憶エラー数の有意な低下が認められ, 特にDHA-PL群が低値を示した. 脂肪酸組成分析の結果, 全てのDHA投与群において, 血漿, 海馬, 大脳皮質中のDHAが増加し, アラキドン酸(AA)が減少したことから, DHA/AA比が有意に増加した. DHA/AA比の増加は, DHA-PL群の血漿で特に顕著であった. また, DHA/AA比と参照記憶エラー数の間に負の相関が認められた.

**【考察および結論】** DHA-PL, DHA-EE, DHA-TGのどの形態においても, DHAはラットの空間認知学習能を向上させた. その中でも特に, DHA-PLが高い効果を示した. さらに, DHA-PLは, DHA-EE, DHA-TGよりも血漿AA比を大幅に低下させることが明らかとなった. 今後, 記憶学習能向上効果との関連性について追究したい.

## P-10 エストロゲン欠損時における血漿脂質代謝と脳血管のヌクレオチド代謝に及ぼす魚油投与の影響

文京学院大学 保健医療技術学部 生理・薬理<sup>1</sup>, 島根大学 医学部 環境生理<sup>2</sup>, 日本水産(株) 生活機能研究所<sup>3</sup>

○坂井 泰<sup>1</sup>, 野部 裕美<sup>1</sup>, 橋本 道男<sup>2</sup>, ブッドバザー エンクジャルガル<sup>2</sup>, 柳本 賢一<sup>3</sup>

【目的】閉経後の内臓脂肪増加や脳循環不全に与える多価不飽和脂肪酸の影響を検討するため、卵巣摘出ラットにエイコサペンタエン酸(EPA), ドコサヘキサエン酸(DHA)豊富なイワシ油を経口投与し、血漿脂肪酸組成の変動および脳血管ヌクレオチド代謝について検討した。

【方法】ラット(Wistar 系雌, 7 週齢)をネブタール麻酔下で卵巣を摘出し、回復を確認し2週間後からコントロール群(Control, 魚油抜き通常食), 卵巣摘出群(OVX, 魚油抜き通常食), 卵巣摘出+魚油トリグリセリド投与群(n-3PUFA の総量が300mg/kg, OVXFO)の3群を2週間飼育した。採血後、血液を遠心分離し血漿中の脂肪酸組成はガスクロマトグラフィーで、脳血管中のヌクレオチドは高速液体クロマトグラフィーで分析した。また、脳底動脈を単離しマグヌス法により収縮・弛緩反応を観察した。

【結果】卵巣摘出群(OVX, OVXFO)では Control 群と比較して有意に体重は増加し、子宮湿重量は有意に減少した。血漿成分中、OVXFO 群における中性脂肪(TG)量は OVX 群と比較して有意に減少した。各群における血漿脂肪酸組成は Control 群と比較して OVX 群ではオレイン酸(OLA)は有意に減少し、アラキドン酸(AA)は有意に増加した。OVX 群におけるこの AA の増加は OVXFO 群では有意に抑制されたが、OLA の減少に対しては有意な影響は観察されなかった。OVX 群におけるn-6/n-3 比は Control 群より有意に増加したが、この増加は OVXFO 群で有意に抑制された。脳血管における ATP/ADP は OVX 群で Control 群と比較して減少し、OVXFO 群ではこの減少を抑制する効果が観察された。各群で AMP および Adenosine には大きな変動は観察されなかった。L-NAME, Indomethacine, TEA 処理後の脳底動脈の 5-HT 持続収縮は OVX 群と比較して OVXFO 群の収縮は抑制傾向を示した。

【考察】卵巣摘出後のエストロゲン欠損による影響は、EPA および DHA を多く含むイワシ油投与により、血漿 TG, AA および n-6/n-3 比を減少させると同時に脳血管におけるヌクレオチド代謝にも影響を与え、これらの作用が脳循環改善に有効であると推察した。

## P-11 マウス周産期の母性行動に対する n-3 系脂肪酸摂取の影響

麻布大学大学院 獣医学研究科<sup>1</sup>, 麻布大学 生命・環境科学部 食品生命科学<sup>2</sup>  
○渡邊 芳剛<sup>1</sup>, 原馬 明子<sup>2</sup>, 守口 徹<sup>2</sup>

【目的】女性は、妊娠すると妊娠中期から産後数週間の周産期において、体重増加や出産、授乳等の育児による体力的、またはホルモンバランス的なストレスを受け、産後、軽い気分障害を呈することがある。この症状が悪化すると、産後うつ病となり育児放棄や乳幼児虐待にまで発展する可能性もある。産後うつ病の治療法の確立は重要だと考えられているが、新生児への影響を考慮し母体への投薬は難しく、気分障害の段階で予防できるのが望ましい。欧米の疫学調査では、産後うつ病の発症率は魚介類の摂取量と逆相関していることが報告されており、産後うつ病と n-3 系脂肪酸との関連性が指摘されている。本研究では、妊娠マウスを用いて周産期の母性行動に n-3 系脂肪酸が与える影響を検討した。

【方法】n-3 系脂肪酸欠乏(n-3 Def)、または n-3 系脂肪酸含有(n-3 Adq)飼料で飼育・繁殖し、得られた第 2 世代 ICR 系妊娠マウスを実験に使用した。n-3 Def 妊娠マウスは 2 群に分け、妊娠 13 日目(Embryo day 13: ED13)より、実験終了時まで n-3 系脂肪酸素材としてオキアミ油(n-3 Def Krill 群)、または、対照油としてヤシ油を投与した(n-3 Def 群)。n-3 Adq 妊娠マウスには、対照油を投与した(n-3 Adq 群)。母性行動の評価には、出産後 3 日目(Postpartum Day: PD3)に自発運動量と巣の形成を測定し、新生仔回収試験を行った。

【結果】自発運動量は、同じ週齢の未妊娠動物に比べて、両飼料群共に有意な運動量の低下もしくはその傾向が観察された。n-3 Def Krill 群は、有意差は認められないものの n-3 Def 群よりも高値を示し、同じ週齢の未妊娠 n-3 Adq 群と同レベルであった。巣の形成では、形状、体積ともに、n-3 Def 群は n-3 Adq 群と比較して、有意に低値を示し明らかに粗雑な巣であった。また、n-3 Def Krill 群は、n-3 Def 群よりも巣の形状の評価は有意に高く、体積も増加傾向が示され、n-3 Adq 群の作製する頑丈な巣と同等レベルのものを形成していることが確認された。新生仔回収試験においては、有意差を得るまでには至らなかった。

【考察】食事性 n-3 系脂肪酸の欠乏は、出産前から始まる母性行動レベルを低下させ、その低下はオキアミ油の投与によって改善、もしくは軽減した可能性が示唆された。今後、母性行動だけでなく、周産期の不安・うつ状態の行動観察や、脳内の脂肪酸組成や神経伝達物質を測定するなどして、周産期における n-3 系脂肪酸の関連性をより詳細に検討する必要がある。

## P-12 コール酸/高脂肪添加食によって誘導される脂肪性肝炎様症状に及ぼすエイコサペンタエン酸の影響

富山大学 和漢医薬学総合研究所

○渡辺 志朗

【目的】 マウスにコール酸と牛脂を添加した飼料(CABT 食)を与えると、モノエン脂肪酸を含むコレステロールエステル(CE)の顕著な蓄積を伴う脂肪性肝炎様症状が誘発される。この病態モデルにおいて、エイコサペンタエン酸(EPA)の投与が改善効果を示すことを期待して、以下の研究を行った。

【方法】 6 週齢の雌性 ICR マウスに普通食(市販粉末飼料)、CABT 食ならびに CABT 食に 2%の EPA エチルエステル(>95%)を添加した飼料を 4 週間に渡って与えた。肝臓中の CE を薄層クロマトグラフィーにより精製し、それらに含まれる脂肪酸をガスクロマトグラフィーにて定量した。肝傷害の評価として、血清中のトランスアミナーゼ活性と炎症性サイトカインの mRNA 発現量の測定、ならびに肝組織の光学顕微鏡観察を行った。

【結果】 CABT 食を与えたマウスにおいてみられたモノエン脂肪酸含有 CE の血清ならびに肝臓中濃度の上昇は、EPA の添加によって正常レベルに近くなるまで抑制されていた。CABT 食によってアシル CoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ 2 ならびにステアリン酸 CoA 不飽和化酵素の mRNA 発現量は上昇していたが、それらは EPA を添加することによって、正常食群のレベルにまで低下していた。CABT 食を与えたマウスの血清中 ALT および AST 活性が上昇したが、EPA の添加はむしろそれらを上昇させた。肝臓中の IL-1 $\beta$ , CCL2, ICAM-1 ならびに SAA2 の mRNA 発現量は、EPA 添加により有意に上昇した。EPA 添加食群の肝臓において、白血球の浸潤や肝細胞壊死がより多く起こっていた。

【考察】 EPA は CABT 食によって誘導される CE の肝臓への蓄積を顕著に抑制したにも関わらず、肝障害を増悪させたことから、肝臓への CE の蓄積はこの病態モデルの肝傷害の直接的な病因としてはたらいっているとは考えられない。CE の肝臓への蓄積はむしろ防御的にはたらいっているかもしれない。一方、EPA レベルの上昇、もしくはそれと相反して起こる n-6 系不飽和脂肪酸レベルの低下が、このモデルにおける肝傷害の増悪に関与する可能性も考える必要がある。

## P-13 マーガリン摂取ラットと攻撃行動の関係

鹿児島純心女子大学 看護栄養学部

○坂井 恵子, 向原 花織, 猿渡 静香

【目的】トランス型脂肪酸の有害性については動脈硬化, インスリンレジスタンス, 炎症などの発症に関与していることが明らかとなってきた。しかし, 行動との関係については不明な点が多い。本研究ではマーガリンを摂取したラットと攻撃性との関係を検討した。

【方法】実験動物: Sprague-Dawley 系雌ラットの 4 週齢を無作為に各食餌群に分け, 実験飼料で 10 週間飼育した。 “非ストレス”ラットは木片チップ入りのプラスチックケージ, “ストレス”ラットは総金網のケージで実験の全期間の飼育を行った。 実験飼料: 糖質 55.7en%, たんぱく質 18.9en%, 脂質 25.5%であり, 脂質以外は各食餌群ともすべて同じ組成で行った。 脂質はオリーブオイル(n-1), コーンオイル(n-6), 魚油(n-3), マーガリン(trans)を使用した。 食餌は各群とも同量を毎日投与し, 翌日残量を測定し摂取量を記録した。

攻撃行動実験: 実験飼料を摂取して 3 週目より開始した。 攻撃行動実験はラットの胴体の大きさと等しい筒の中に両側から同時に放ち入れ, 先に押し出されるか, あるいは自らの退却により筒から出た方を負けとした。 尚, 本研究の動物実験は鹿児島純心女子大学動物実験指針に従って行った。

【結果】非ストレスラットでは n-6 系脂肪酸を含むコーンオイル群やオリーブオイル群の攻撃行動が高く, マーガリン群, n-3 系脂肪酸群は低い傾向であった。 一方, ストレス負荷ラットでは, n-6 系脂肪酸群ラットの攻撃性が低下した。 マーガリン群ラットは攻撃性に一貫性のないのが認められた。

【考察】ヒトの調査研究でトランス脂肪酸の摂取が行動面でイライラや攻撃性と関係があるとの報告がある。 しかし, 本研究では脂肪酸だけ異なる食餌で飼育したラット群で飼育環境の異なる条件によっては攻撃行動が影響されるので複雑であると考えられる。

【結論】トランス脂肪酸を含むマーガリン摂取のみならずオリーブオイル, コーンオイル, 魚油摂取において, 同一食餌であっても飼育環境に影響され攻撃性の違いが出るのがあきらかとなった。

## P-14 DSS 誘導ラット大腸炎に対するアラキドン酸補給の影響

国立循環器病研究センター 病態ゲノム医<sup>1</sup>, 食品薬品安全センター<sup>2</sup>, 金城学院大学 薬学部<sup>3</sup>

○内藤 由紀子<sup>1</sup>, 遠藤 恒介<sup>1</sup>, 紀 旭<sup>1</sup>, 馬 嘯<sup>1</sup>, 立花 滋博<sup>2</sup>, 安藤 栄里子<sup>2</sup>, 青木 聡子<sup>2</sup>, 永田 伴子<sup>2</sup>, 宮澤 大介<sup>3</sup>, 岩井 直温<sup>1</sup>

【目的】アラキドン酸(AA)補給を行ったラットに、デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)を投与して潰瘍性大腸炎を誘導すると、炎症の促進が認められることを報告している(第 20 回大会)。そこで、この促進作用についてさらに検討を行い、AA 補給による影響を解析した。

【方法】雄性 Wistar ラット(5 週齢)に AA 0, 5, 35 または 240 mg/kg を 8 週間強制経口投与し、第 8 週(7 日間)は大腸炎を誘導するために 3%DSS 溶液を並行投与(給水ビン)した。投与期間終了後、血漿中脂肪酸量、大腸内膜びらん面積、大腸 CD68 陽性細胞およびシクロオキシゲナーゼ(COX)-2 発現、粘膜培養上清中プロスタノイド量を調べた。

【結果】AA 240 mg/kg 群の血漿中 AA 濃度は、AA 0 mg/kg 群と比較して有意に高値を示したが、5 および 35 mg/kg 群では差がなかった。また、総脂肪酸に占める AA の割合には群間差が認められなかった。大腸内膜のびらん面積は、AA 0 mg/kg 群と比較して、35 および 240 mg/kg 群で大きい傾向を示した。AA 240 mg/kg 群の盲腸粘膜における CD68 陽性細胞の発現は、0 mg/kg 群と比較して高かった。また、大腸粘膜培養上清中トロンボキサン(TX)A<sub>2</sub>は AA の用量に依存して増加し、大腸 COX-2 mRNA およびタンパク発現増加が認められた。

【考察】血漿中 AA 濃度は、AA 5 および 35 mg/kg の 8 週間投与によってほとんど影響を受けないが、240 mg/kg の投与により上昇することがわかった。また、DSS 誘導大腸炎におけるびらんには、35 および 240 mg/kg 投与により拡大傾向が認められ、240 mg/kg では盲腸粘膜のマクロファージが増加することが明らかとなった。また、COX-2 発現が上昇し、その代謝物であり炎症反応に関与する TXA<sub>2</sub>の増加が、その背景にあることがわかった。

## P-15 加齢ラット腎臓の多価不飽和脂肪酸代謝物に及ぼすアラキドン酸長期投与の影響

島根大学 医学部 生理<sup>1</sup>, 島根大学 医学部 解剖<sup>2</sup>

○片倉 賢紀<sup>1</sup>, 橋本 道男<sup>1</sup>, 井上 隆之<sup>1,2</sup>, 田邊 洋子<sup>1</sup>, Abdullah Mamun<sup>1</sup>, 紫藤 治<sup>1</sup>

【目的】アラキドン酸 (AA) から生成する各種の生理活性物質は、生体の正常機能の維持や炎症反応に不可欠である。腎臓においてもプロスタグランジン類は、腎血流量、糸球体濾過量、レニン分泌や水再吸収の調節に関与している。また、非ステロイド系抗炎症剤の副作用として、浮腫、高カリウム血症、間質性腎炎などの腎機能障害が生じることが報告されている。しかし、AA を長期投与した場合の腎臓中における AA 代謝物の変化に関する報告はほとんどなされていない。近年、細胞内の脂質代謝物を網羅的に解析する脂質メタボローム解析が注目されている。そこで、本研究では、AA 長期投与による腎臓中の脂肪酸組成、遊離の多価不飽和脂肪酸およびその酸化代謝物のメタボローム解析を試みた。

【方法】魚油抜き飼料で2世代にわたり飼育した21ヶ月齢Wistar系雄性ラットに对照混合油、またはAA (240 mg/kg b.w./day) を13週間経口投与した。絶食後に、ペントバルビタールで麻酔後に腹部大静脈より採血後、腎臓を採取した。血漿、および腎臓中の総脂質中の脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーにて定量した。また、腎臓中の脂質酸化代謝物を質量分析装置にて定量した。さらに、腎臓中の過酸化脂質量、活性酸素種量を定量した。

【結果】血漿中の血液尿素窒素値、クレアチニン値はAA投与の影響は認められなかった。血漿中の脂肪酸分析の結果、AA投与群では、AAのモル比が増加した(対照群 28.6±1.6, AA群 36.7±1.3 mol%, P<0.05)。一方、パルミチン酸、リノール酸、エイコサペンタエン酸のモル比は減少した。腎臓中の過酸化脂質量、活性酸素種量へのAA投与の影響は認められなかった。現在、腎臓中の脂質酸化代謝物を解析中である。

## P-16 加齢ラット骨格筋に及ぼすアラキドン酸長期投与の影響

島根大学 医学部 環境生理<sup>1</sup>, 島根大学 医学部 発生生物<sup>2</sup>

○井上 隆之<sup>1,2</sup>, 橋本 道男<sup>1</sup>, 片倉 賢紀<sup>1</sup>, 田邊 洋子<sup>1</sup>, Abdullah Al Mamun<sup>1</sup>,  
松崎 健太郎<sup>1</sup>, 大谷 浩<sup>2</sup>, 紫藤 治<sup>1</sup>

**【目的】** アラキドン酸 (arachidonic acid; AA) は, ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid; DHA) とともに, 細胞膜リン脂質を構成する主要な多価不飽和脂肪酸であり, 中枢神経機能の発現および維持に重要な役割を果たすと考えられている。一方で AA は, 炎症性エイコサノイドの前駆物質である事から, 過剰な AA の摂取が AA カスケードを亢進させ, 炎症性疾患などの疾病を誘発する可能性がある。加齢に伴う骨格筋の委縮は, 加齢に伴い増加する酸化ストレスの関与が推察されるが, その詳細については不明である。本研究では, AA 長期投与による加齢ラット骨格筋に及ぼす影響を解析した。

**【方法】** F-1 魚粉抜き固形飼料で 2 世代飼育した Wistar 系雄性ラット (21 カ月齢) を, AA 中性脂肪型投与群 (AA 群 (n=6)) と対照基礎混合油投与群 (コントロール群 (n=6)) の 2 群に分けた。13 週間にわたる経口投与 (240 mg/kg BW/day) 後に屠殺してヒラメ筋 (遅筋) と長指伸筋 (速筋) を摘出した。摘出した試料より, 脂肪酸組成, 過酸化脂質量 (LPO) および活性酸素種 (ROS) を測定した。また, ヘマトキシリン-エオジン染色によりその形態を観察し, 免疫組織化学により筋線維タイプの違いによる影響を組織学的に観察した。

**【結果】** AA 群速筋において, AA が有意に増加しリノール酸と DHA/AA 比が低下した。AA 群速筋において ROS が増加した。一方, 遅筋において AA 量は両群間で変化が認められなかったが, DHA と DHA/AA 比は AA 群で有意に低下し LPO が増加した。血漿においては, AA 群の AA と不飽和度指数が増加しパルミチン酸, リノール酸, およびエイコサペンタエン酸は有意に低下した。AA 群の LPO は有意に増加した。組織学的観察では, AA 群速筋の単位面積当たりの筋細胞が占める面積が有意に減少した。

**【考察】** 加齢ラットへの AA 長期投与は速筋の ROS と遅筋の LPO を増加させることから, AA 長期投与ラットでは骨格筋の酸化ストレスが増大することが示唆された。また速筋の筋細胞の委縮が有意であったことから, AA 長期投与は加齢ラット速筋の委縮に影響することが示唆された。

**【結論】** 酸化ストレスの増大は細胞膜障害を引き起こすことが推察される。AA 長期摂取は加齢骨格筋の酸化ストレスを増大させ, 運動機能を低下させる可能性が示唆される。

## P-17 アラキドン酸摂取が脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) の病態進行に及ぼす影響の検討

金城学院大学 薬学部<sup>1</sup>, 国立循環器病研究センター<sup>2</sup>, 食品薬品安全センター  
秦野研究所<sup>3</sup>

立花 滋博<sup>3</sup>, ○鈴木 絵梨<sup>1</sup>, 西谷 清華<sup>1</sup>, 斉藤 義明<sup>3</sup>, 臼見 憲司<sup>3</sup>, 永田 伴子<sup>3</sup>,  
内藤 由紀子<sup>2</sup>, 大原 直樹<sup>1</sup>, 宮澤 大介<sup>1</sup>, 奥山 治美<sup>1</sup>

【背景】アラキドン酸(AA)投与が炎症性病態(高血圧, 血管傷害, 脳出血等)を増悪するか否かを評価する目的で, 脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHRSP)を用いた 13 週間(90 日間)反復投与毒性試験を実施した.

【方法】雌雄それぞれ 32 匹の SHRSP を 1 群 8 匹からなる 4 群に分け, AA 0, 5, 35 および 240mg/kg に該当する AA 含有油を 1 日 1 回強制経口投与した. アラキドン酸含有サプリメントに目安として設定されている 1 日摂取量(AA で 240mg)と体重当たりの換算でほぼ同量を低用量, その約 50 倍を高用量とし, 公比 7 で中用量群を設けた.

【結果】投与第 5 週に, 雄の AA 0mg/kg 群の 2 例で, 雌の 35mg/kg 群の 1 例で脳卒中を疑わせる症状が顕われ, 以降, 症状を伴う個体の数は増し, 雄では投与期間中に全例で脳卒中症状が認められた. 雌では異常な症状が全く認められなかった個体が, 0, 5, 35 および 240mg/kg 群で, それぞれ, 2, 2, 3 および 1 例あった. また, 雄では投与期間終了までに, 0, 5, 35 および 240mg/kg 群で, それぞれ, 3, 4, 1 および 2 例が死亡した. 雌では, 5, 35 および 240mg/kg 群で, それぞれ 1 例が死亡した. 体重, 摂餌量に AA 投与の影響は認められなかった. 血液学および病理学的検査所見にも AA 投与の影響は認められなかった. 血液生化学では, 雌の血漿中リン脂質濃度が用量に依存して低下し, 240mg/kg では対照群と比較して有意な低値を示したが, これ以外に影響は見られなかった.

【結論】この実験条件下で NOAEL を求めるとすれば, 雄では 240mg/kg 以上, 雌では血漿中リン脂質濃度への影響を有害効果と考えた場合に 35mg/kg と判断することができる.

## P-18 n-3 系脂肪酸欠乏および正常マウスの自発運動量に対するアラキドン酸の作用 ①

麻布大学大学院 獣医学研究科<sup>1</sup>, 麻布大学 生命・環境科学部 食品生命科学<sup>2</sup>  
○武藤 大紀<sup>1</sup>, 原馬 明子<sup>2</sup>, 守口 徹<sup>2</sup>

【目的】海洋産物などに含まれる n-3 系脂肪酸のドコサヘキサエン酸(DHA)は、健全な脳機能の維持に必要な脂肪酸である。成長期から老齢期にかけて、脳内 DHA が低下、欠乏すると自発運動は上昇し、学習能の低下や不安状態に陥りやすくなり、n-3 系脂肪酸を摂取することで改善する報告が多く示されている。一方、n-6 系脂肪酸のアラキドン酸(ARA)も乳児期の脳の成長・発達や機能維持に重要な脂肪酸であるが、成熟期から老齢期にかけての積極的な ARA 摂取の影響を検討した報告は少なく、ARA が炎症性エイコサノイドの前駆物質でもあることから、長期投与により炎症反応を亢進させ 疾患を助長させる可能性も否めない。本研究では、老齢マウスを用いて、ARA を長期間経口摂取させた時の脳機能への影響を行動試験と脂肪酸分析により検討した。

【方法】実験には、n-3 系脂肪酸欠乏(n-3 Def)飼料、または、n-3 系脂肪酸含有(n-3 Adq)飼料で飼育・繁殖した第2世代 ICR 系雄性マウスを用いた。52 週齢時より両飼料グループを 2 群に分け、ARA 油を 240 mg/kg/day(ARA 群)、または対照用混合油(豚脂:大豆油:菜種油=2:1:1)を ARA 油と総脂肪酸量が同等になるように経口投与した。投与 12 週間後の 64 週齢時に、自発運動量の測定と運動協調性試験を実施し、試験終了後、血液と脳組織を採取して脂肪酸分析を行った。

【結果】ARA の長期経口投与により自発運動量の上昇が観察され、n-3 Adq 飼料においては Cont 群と比較し有意に上昇していた。また、運動協調性試験では、n-3 Def 飼料の ARA 群において顕著な運動協調性の低下が認められた。脂肪酸組成では、両飼料の ARA 群において、血漿、赤血球中の ARA を中心とした n-6 系脂肪酸の顕著な上昇が認められ、n-3 系脂肪酸は DHA を中心に有意な低下が観察された。また、脳組織においては、血液の動きに比べて緩やかではあるものの、同様の作用が検出された。

【考察】老齢期の ARA の長期経口投与は、自発運動量を上昇させ運動協調性が低下する可能性が示唆された。脂肪酸組成の変化からも、ARA の積極的な摂取は、生体内において ARA を中心とした n-6 系脂肪酸の上昇と共に DHA などの n-3 系脂肪酸を低下させ、n-3 系脂肪酸の欠乏によって引き起こされる自発運動量の上昇を助長する可能性があり、長期摂取に注意する必要があると考えられた。

## P-19 n-3 系脂肪酸欠乏および正常マウスの自発運動量に対するアラキドン酸の作用 ②

麻布大学 生命・環境科学部 食品生命科学

○富田 真規子, 原馬 明子, 守口 徹

【目的】 n-6 系脂肪酸のアラキドン酸 (ARA) は, 乳児期の脳の成長・発達や機能維持に重要な脂肪酸である。我々は, 老齢マウスを用いた ARA の長期経口投与による脳機能への影響を検討したところ, 自発運動量の増加に伴い, 運動協調性が低下している結果を得た。この結果を詳細に解析するために, 本研究では, n-3 系脂肪酸欠乏および正常成獣マウスを用いて ARA 経口投与による経日的な自発運動量の変化と運動協調性, 血液, 脳組織中の脂肪酸分析を行なった。

【方法】 実験には, n-3 系脂肪酸欠乏 (n-3 Def) 飼料, または, n-3 系脂肪酸含有 (n-3 Adq) 飼料で飼育・繁殖した第 5 世代 ICR 系雄性マウスを使用した。両飼料グループを 2 群に分け, ARA 油 (ARA 群) を 240 mg/kg/day, または対照群には混合油 (豚脂:大豆油:菜種油 = 2:1:1) を ARA と総脂肪酸量が同等となるように, 単回, または反復経口投与した。単回投与実験は, 15 週齢時に ARA 油を経口投与し, 2 時間後に自発運動量を測定した。反復投与実験では, 16 週齢時より 5 週間 ARA 油を経口投与して, 経日的に自発運動量を測定し運動協調性試験を行った。各試験終了後には, 血液と脳組織を採取して脂肪酸分析を行った。

【結果】 ARA 油の単回投与実験では, n-3 Def による自発運動量の上昇傾向が観察されたが, 両飼料群共に ARA の影響は認められなかった。反復投与実験では, n-3 Def 飼料群で 3 週間目以降より, ARA による顕著な自発運動量の増加が確認された。また, 運動協調性試験では, 両飼料群の ARA 群は低下の方向を示したが, 有意差を得るまでには至らなかった。脂肪酸組成では, 血漿, 赤血球に比べ脳組織の動きは緩やかであったが, n-3 Def の ARA 投与群で ARA を中心とした n-6 系脂肪酸の有意な上昇と, DHA を中心とした n-3 系脂肪酸の顕著な低下が観察された。しかし, n-3 Adq の脳組織では, ARA 投与によって ARA の上昇は観察されたが, 総 n-6 系脂肪酸, 総 n-3 系脂肪酸量には変化は観察されなかった。

【考察】 成獣を用いて ARA を投与した場合, 自発運動量の上昇は単回投与や n-3 Adq 飼料群では認められず, n-3 Def 飼料群で 3 週間以上の長期摂取によって生じることがわかった。このことは, 脳組織内の n-3 系脂肪酸が正常レベルであると, ARA 摂取時の n-6 系脂肪酸の上昇過程に抑制的に関与している可能性が考えられた。

## P-20 高コレステロール食ラットにおける米油の血漿コレステロール上昇抑制作用

東北大学大学院 農学研究科 機能分子解析学<sup>1</sup>, 築野食品工業株式会社<sup>2</sup>

○周 秀瑩<sup>1</sup>, 木村 ふみ子<sup>1</sup>, 仲川 清隆<sup>1</sup>, 宮澤 陽夫<sup>1</sup>, 橋本 博之<sup>2</sup>, 築野 卓夫<sup>3</sup>

【目的】植物油は、血漿コレステロール値の増加を抑えることが知られている。本研究では、米油の血漿コレステロール増加抑制作用の機序を明らかにするため、高スクロース食でコレステロールを摂取したときの、血中コレステロールの上昇に対する食事油脂の影響を、米油、ラード、パーム油について比較した。

【方法】SD系雄性ラット5週齢を一週間の予備飼育後4群(n=8)に分け、ケージ毎に2匹ずつ飼育した。試験飼料は、改変AIN76食を用い、試験群は油脂源をそれぞれ米油、パーム油、ラードに置き換え、1.25%コレステロール、0.3%コール酸ナトリウムを添加した。対照群は、ラードを油脂源とし、コレステロールおよびコール酸ナトリウムを添加しない改変AIN76食を用いた。飼育開始前日および飼育開始後1週間毎に尾静脈採血により血漿得て血中コレステロールの測定を行った。また、飼育開始前日および解剖前に糞を採取した。4週間の飼育後、断頭により採血し血中コレステロール濃度の測定に供した。さらに肝臓を採取し、脂質分析およびコレステロール代謝関連遺伝子の発現解析を行った。

【結果・考察】ラットの血漿コレステロール値は、コレステロール負荷食により、試験前と比べ飼育一週間後から増加した。米油群は、パーム油群、ラード群と比べ、血漿コレステロール濃度の増加が少なかった。一方、糞中へのコレステロール排泄量は、米油群で有意に高い値を示した。飼育4週目の肝臓の総脂質と総コレステロール値は、米油群、パーム油群、ラード群の三群間に有意差はなかった。肝臓におけるコレステロール代謝関連遺伝子の発現解析では、HMGCRとLDL-Rの発現比は、米油群、パーム油群、ラード群の三群間に有意差はなかった。すなわちコレステロール合成や血中からのコレステロール取込については食餌油間で違いがなかった。また、CYP7A1の発現比は、ラード群のみ対照群より高値を示し、米油群とパーム油群に差はなかった。

【結論】本研究で確認された米油摂取による血中コレステロール濃度の増加抑制作用は、作用機構として主に摂取コレステロールの糞中への排出促進によるものであり、肝臓におけるコレステロール代謝関連遺伝子の制御機構の関与の可能性は低いことが示唆された。

## P-21 異なる種類の高脂肪食がラット褐色脂肪組織の生化学指標に及ぼす影響

金城学院大学 薬学部<sup>1</sup>, 名古屋市立大学院 医学研究科 薬理<sup>2</sup>, 国立国際医療研究センター病院 薬剤部<sup>3</sup>

○山田 英里<sup>1,3</sup>, 津島 宏美<sup>1</sup>, 森(河辺) 真由美<sup>2</sup>, 宮澤 大介<sup>1</sup>, 安井 裕子<sup>1</sup>, 奥山 治美<sup>1</sup>, 山田 和代<sup>1</sup>

【目的】高脂肪食が動物の代謝に与える影響については古くから研究されているが、油脂の種類による差異については必ずしも明確ではない。我々は高脂肪食で長期飼育した♂Wistar 系ラットで体温や、体温に影響する薬物に対する応答性が、油脂の種類により異なることを報告した(1)。本研究では平時の体温の違いに着目し、げっ歯類の熱産生に大きな役割を果たす褐色脂肪組織(BAT)の生化学指標が摂取脂質により受ける影響を解析した。

【方法】魚油(F), 大豆油(S), ラード(L), を各々20w/w%含む高脂肪食, または標準食(N, 低脂肪)でラット(Wistar♂)を飼育した。給餌3, 6ヶ月時の絶食時に麻酔下, 心臓採血し, 血漿, 各臓器を摘出, 重量測定後, -80℃で凍結保存した。BATにつきTG含量の測定, 遠心分画後の脂肪層, ミトコンドリアのリン脂質, 血漿総脂質の脂肪酸組成分析を行った。また3ヶ月BATのRNAにつき, 生活習慣病関連の293遺伝子についてアレイ解析を行った。

【結果と考察】高脂肪食で飼育後20週の時点で, 体温の日内変動パターンがS, L群でN群やF群と異なるほか, 明期, 暗期の体温の平均値もS, L群ではN群と比較し有意の低下が認められた。また, 内臓脂肪重量がこれら2群で有意に増加していた。BAT重量も高脂肪食群で増加傾向にあり, S群でN群に対し有意であった。またBATのTG含量がS群で顕著に増加し, これが組織重量の増加に対応していると考えられる。餌の脂肪酸組成の違いは分析したすべての画分の脂肪酸組成に反映していたが, BATの貯蔵脂質(脂肪層)が餌の組成の影響を大きく受けたのに対し, ミトコンドリアリン脂質では影響が小さかった。またn-6/n-3比はどの画分でも餌よりも高い傾向にあり, n-3系が分解代謝されやすいことを示唆している。BATでは検討した遺伝子の約60%が発現しており, その過半数では, S群とL群でN群やF群と比較し発現抑制傾向がみられた。このなかに脂質合成, 分解関連遺伝子が含まれる。またS群でアドレナリン受容体 $\beta_3$ の発現低下が認められ, S群に見られた顕著なTG蓄積を部分的に説明できる。魚油の他の油脂と異なる影響はよく知られているが, ラードと大豆油間にも違いがあることが示され, その機構について今後さらなる検討が必要である。

(1) 脂質栄養学 (2010) vol. 19, 186

## P-22 柑橘果汁搾汁後の残渣の有効利用について

高知県立大学 健康栄養学部<sup>1</sup>, 高知県工業技術センター<sup>2</sup>

○渡邊 浩幸<sup>1</sup>, 川村 真美<sup>1</sup>, 谷岡 幸穂<sup>1</sup>, 上東 治彦<sup>2</sup>

【背景・目的】柑橘類に含まれるポリフェノールには多くの機能が期待されている。本研究では、柑橘果汁搾汁後の残渣を高脂肪を負荷したマウス飼料に添加して対照である高脂肪食群と比較を行い、柑橘果汁搾汁残渣の機能性を明らかにした。

【試料】高知県工業技術センター提供の柚子、小夏、及び文旦の搾汁残渣を使用した。搾汁残渣は、それらより精油を除去する前の残渣(オイル有)及び精油除去後の残渣(オイル無)を低温乾燥して得られた計6種類を使用した。

【方法】試料を Tris-HCl 緩衝液(水抽出)及びクロロホルムメタノール混合液(CM抽出)で抽出し、抗酸化能、及び総ポリフェノール量を定量し比較した。また、30%脂質を含む高脂肪食に各柑橘搾汁残渣を添加した6群、柑橘搾汁残渣を含まない低脂肪食(7%脂質含有)及び高脂肪食の計8群としてマウス(ICR系雄、6週齢)に与え、26日間飼育した。

【結果】抗酸化能については、水抽出法では、オイル有において柚子と小夏が高く、オイル無で小夏が他の2種と比べて高値となった。CM抽出法では、水抽出法と比較して3種とも低下するが、オイル有において小夏で低く、オイル無では、3種間に差はなかった。ポリフェノールについては、水抽出法において、オイル有の3種の残渣には差はなかったが、オイル無では、小夏が最も高い値を示した。CM抽出法では、オイル有において水抽出と比較して小夏と文旦で低下した。オイル無では、3種とも水抽出法を比較して低下したが、小夏が最も低値を示した。

高脂肪食群と各種添加食群ではマウスの体重、総脂肪量に差は認められなかった。肝臓脂質重量は、高脂肪食群と比較し、各搾汁残渣添加食群に有意に低値を示した。肝臓当たりの過酸化脂質量は、高脂肪食群と比較し、オイル無では文旦が、オイル有では柚子、小夏及び文旦が有意に低値を示した。血清グルコース及び血清脂質において、各柑橘搾汁残渣食群は高脂肪食群と比較し有意に低値を示した。

【考察】柑橘果汁搾汁後の残渣に脂質代謝改善、及び肝臓の脂質低下作用があることが示唆された。また、過酸化脂質低下には、オイル有の各柑橘搾汁残渣添加食群で強く認められたため、柑橘類の精油が関与することが示唆された。