

特別講演 1

リン脂質メディエーター代謝異常と生活習慣病

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部衛生薬学分野

徳村 彰

エネルギー源や生体構成成分としての役割に加えて、脂質は第3の機能を持つ。微量で生体機能を調節する機能である。ある種の脂質性シグナル分子は細胞内に留まらず、活動の場を広げていく。これらは脂質メディエーターと総称される。古くはステロイドホルモンが、後に、多価不飽和脂肪酸由来の酸化代謝物（プロスタグランジン等）が該当する。近年、脂肪酸と共に生体膜リン脂質から切り出されてくるグリセロリゾリン脂質のメディエーター機能が注目されている。6個の受容体が発見されているリゾホスファチジン酸、4個のリゾホスファチジルセリン、1個のリゾホスファチジルイノシトールの研究が急速に進展しており、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロールの生理作用を報じる研究数も増加している。これらリン脂質性メディエーター代謝異常が、動脈硬化、肺・腎・肝線維化や癌悪性化の一因であることが示唆されている。我々は、動物体液を、栄養素やその代謝物および低分子量シグナル分子が濃密に交錯するバイオプラットフォームと位置づけ、微量ながら特異的な作用を持つリゾリン脂質と酸化変性脂質に的を絞ってLC-MS/MSで解析してきた。特に、血液や尿での濃度変化の情報は、リン脂質メディエーターの慢性疾患バイオモジュレーターとしての役割評価には有用であった。本講演ではこれらの成果を紹介したい。

食事に含まれるリン脂質の大部分は2本の疎水性炭素鎖を持ち、極性頭部もコリン、エタノールアミン、セリン、グリセロール、イノシトールと変化に富む。これら食品リン脂質は、消化管で細胞膜を通過しやすい遊離脂肪酸と1本鎖のリゾリン脂質に分解される。上述のように、リゾリン脂質はシグナル分子としても機能するので、吸収・代謝する前に消化管粘膜上皮に作用を及ぼす可能性が高い。本講演では、消化管の管腔側に存在し作用を発揮するリゾリン脂質の生理的役割やドライマウス、歯周病、胃潰瘍や大腸癌などの生活習慣病の発症・増悪への関与に関する最新の知見を紹介しつつ、リゾリン脂質メディエーターという視点から食事性リン脂質の栄養学的価値を再認識してみたい。

特別講演 2

機能性脂質の生理機能とメタボリックシンドローム予防作用

西九州大学健康栄養学科
さが産官学機能性食品研究拠点「徐福フロンティアラボ」
柳田晃良

食事油脂は生命活動にとって不可欠な成分であり、エネルギー、生体膜の構成成分、脂溶性ビタミンの運搬体、必須脂肪酸の供給源など多様な生命活動を示します。一方、食生活を含めた生活パターンの変化に伴ってメタボリックシンドロームが増加しており、その責任の一端として食事油脂の過剰摂取や質に責任があることが示唆されています。そのため、疾病の予防改善を考慮した機能性脂質の開発が望まれています。食事脂質の多くはトリアシルグリセロール (TAG) ですがリン脂質も数%含有しており、それらリン脂質には TAG とは一部異なる有益な栄養生理作用を発揮することが知られています。

我々は、魚卵から調製した n-3 PUFA-ホスファチジルコリンが糖・脂質代謝改善に関与するアディポネクチン濃度上昇を介して肥満モデル動物のインスリン抵抗性などの病態を改善することを見だしています。また、ホスファチジルイノシトール (PI) 摂取はアディポネクチン上昇や炎症と関係する MCP1 の低下を誘導し、肥満・糖尿病モデル動物のインスリン抵抗性や非アルコール性肝障害 (NAFLD) の改善作用を示します。牛乳・乳製品に存在する共役リノール酸 (CLA) には抗肥満作用、抗動脈硬化作用、抗高血圧作用など多岐にわたる有益な生理作用が動物実験やヒト臨床研究で明らかにされています。CLA 異性体の構造的違いと生理活性の関しては、10trans, 12cis 型 CLA が脂質代謝異常や糖尿病改善に対する活性本体であることが示唆されています。TAG やリン脂質構成脂肪酸の結合位置や代謝的運命は生理作用に影響を与えるため、グリセロ脂質の特定の位置に特定の脂肪酸が結合した、いわゆる構造脂質に関する新しい知見も報告されています。

今後、これら機能性脂質の栄養生理機能に関する研究が進展し、臨床応用されることを期待している。

参考：「脂質の功罪と健康」京都健康フォーラム監修（河田照雄編）建帛社（2013）

ランズ賞 産業技術賞

DHA の食品への利用 ～特定保健用食品を使った臨床研究～

株式会社マルハニチロホールディングス・中央研究所
 (現所属：株式会社マルハニチロ食品・商品技術開発部)
 玉井 忠和

1970年代、DHA・EPAを含むn-3系多価不飽和脂肪酸(PUFA)による血清脂質低下の可能性が示唆された当初より、大洋漁業(株)(現マルハニチログループの前身)は魚油の食品への応用に着眼し、開発してきた。魚油の安定供給に向け原料の調達、抽出、脱色精製、脱臭の方法を検討し、マグロ油やカツオ油からDHA油を製品化した。DHA油を用いて、缶詰、鶏卵、調整粉乳、マグロのたたき、その他の食品への応用を検討した。

特定保健用食品の試み：健康増進法にて健康強調表示が可能な特定保健用食品が制定され、食品ならびに関与成分の身体に対する機能をパッケージに表示できるようになった。そこで、メタボリック症候群およびその予備軍を対象に、一般の加工食品を利用しながら未然に高脂血症を予防することができれば、医薬品を使うよりも安全に手軽に購入し利用していただけるだろうとのコンセプトで、特定保健用食品DHA入り魚肉ソーセージの開発に着手した。機能性ならびに安全性を臨床研究で証明する複数の試みがなされ、2005年春、DHAを主たる関与成分とするはじめての特定保健用食品が誕生した。

DHA含有食品を利用した中枢関連の臨床研究など：本食品のインパクトは医療界にも及んだ。魚肉ソーセージの形態ならびにEPA製剤と同じくn-3系PUFAを関与成分とする点に着眼した医師は、服薬するも改善が思わしくない閉経後の高齢者を対象とした本食品の摂取試験を計画し、患者の血清脂質は理想的なプロファイルに変化する結果が得られた(1)(2)。一方、DHAの中枢神経系への影響については、アミロイド β 42の蓄積を抑制するなど、*in vivo*、*in vitro*の検証がなされつつあるものの、DHAの効果を実証する臨床研究は十分ではない。しかし、本食品が1食(50g)あたりDHA850mgの著量含有し、また、高齢者が昔を懐かしみながら摂取しやすい食品形態であることより、本食品を使った2年間に亘る並行群間比較試験が計画された。100名の被験者を対象とした認知機能に及ぼす影響確認試験はごく少数の脱落を除き、全例の解析がなされ、模写や暗算の指標に群間で有意な差が確認された(3)。

おわりに：海の恵みを中心とする食生活に基盤をもつ日本人の体質や気質は、「日本人は欧米人に比べて生活習慣病になりにくい」といった漠然としたエビデンスだけでなく、学習、記憶や思考とあわせ、思いやりのような情動活動にもn-3系PUFAが影響をおよぼしているのではないかとも思われる。健康な社会に貢献できるよう、尽力したい。

- 1) 大和田 潔ら：DHA摂取による高脂血症治療効果 - 日本予防医学会雑誌 2007； 2 (1)：27-32
- 2) 玉井忠和ら：DHAの生理機能 - 生物工学 2008； 86(10)：485-487
- 3) Hashimoto *et al.*, Beneficial effects of daily dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on age-related cognitive decline in elderly Japanese with very mild dementia: A 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial., *Journal of Aging Research & Clinical Practice* 2012; 1(2), 193-201.

ランズ賞 栄養功労賞

脂質と癌に関する研究

前関西医科大学 外科

高田 秀穂

日本では癌による死亡者数は年々増加し、現在ではほぼ3人に1人が癌で亡くなる状況となっており、特に肺癌、大腸癌、乳癌ならびに前立腺癌などの欧米型癌が急速に増加してきました。何らかの発癌機序が働き、その後、約15-30年間もの極めて長い時間の経過を経た後に、目に見える癌となってきます。この癌の発生の初期段階あるいは増殖段階などの色々の段階で環境因子（食事性因子など）が強く関与していることが知られています。

コーン油などの植物油が乳癌や大腸癌の発癌を増強することは既に1970年代に報告されましたが、その本態は解明されていませんでした。我々は植物油に多く含まれるリノール酸に注目し、高純度のリノール酸を用いた研究を進め、世界に先駆けてリノール酸の発癌増強作用とその機序について報告しました。

一方、極北に住みn-3系PUFAを多く摂食しているイヌイット達には癌を含め各種の成人病が少ないことが報告され、その後、彼らが西欧型の食生活を始めるとともに成人病が急激に増加してきた状況は、魚食民族である日本人の場合と同じでありました。我々は癌とEPAの関係について高純度のEPAを用いた研究を始め、EPAは大腸癌ならびに乳癌の発癌を抑制することを見出しました。その後、EPAならびにDHAなどのn-3系PUFAは癌の増殖や転移さえも抑制することを見出し、発表してきました。

これらn-3系PUFAが示す癌に対する多彩な抑制作用はn-6系PUFAを過剰に摂取すると、有効な作用を発揮できません。日本は世界でも有数の魚食の国ではありますが、n-3系PUFAの有益な作用を享受するには、リノール酸の摂取を減らす努力が必要と思われます。

最近、我々は60歳代から80歳までの米国人と日本人における血液中の脂肪酸組成の比較を試みました。米国人での血漿のリノール酸量は日本人の1.4倍であり、逆に総n-3系PUFA、EPAおよびDHA量は日本人が米国人に比し、各々、3.1倍、4.4倍、2.6倍でありました。日本人での脂質からのエネルギー摂取比率は25%程度ですが、若年者ではこの値が30%近くになっています。また欧米型癌の発生を抑制するとされている魚類の摂取量は、本邦の高年齢層ではその摂取量や摂取頻度は世界有数ですが、若い世代では魚離れ進んでおり、さらにリノール酸を多く摂取しており、これが問題と思われます。

若い時から、場合によっては胎児期や乳児期からの食生活を改善することで、癌を含め各種の成人病の発症を予防できる可能性があり、この分野での研究が更に発展することを願っています。

ランズ賞 栄養マネジメント賞

次世代の健康に配慮した妊婦の脂質栄養管理

武庫川女子大学・生活環境学部・食物栄養学科

山本周美

胎児期から乳児期の低栄養や発育遅延が成人期の生活習慣病の発症リスク要因となるというDOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 学説は、世界的に広く受け入れられつつある。次世代の健康を確保する上で、妊娠期の栄養は重要な要因である。出生体重の減少が進行しつつある日本において、妊婦の栄養管理は喫緊の課題であるが、妊娠期の脂質栄養管理に関するエビデンスは少ない。エビデンスの創出を目指し、これまでにコレステロールとトランス脂肪酸に着目して研究を行った。

妊娠中に母体が高コレステロール血症であると、胎児の脂肪斑を増加させ、出生後の動脈硬化の危険因子になるという報告がある。しかし、妊娠中に母体由来のコレステロールが胚または胎児へ移行するののかについては未だ不明確である。そこで、妊娠マウスを用いて、胎盤形成前と後の時期別に母体から胎仔へのコレステロール移行を解析した。その結果、妊娠マウスにおいて、母体由来のコレステロールは胎盤形成の前にも後にも胚または胎仔へ移行していること、移行したコレステロールは脳以外の組織に存在していることを明らかにした。また、コレステロールは卵黄嚢や胎盤を経由して移行することが示唆された。

トランス脂肪酸はその健康影響から摂取規制をかけている国々もあるが、欧米における最近の研究では子宮内胎児発育遅延や発達障害のリスクとなることが示唆されている。そこで、日本人妊婦を対象に、胎児の発育に及ぼすトランス脂肪酸の影響について検討した。胎盤組織中のトランス脂肪酸量やt/c比(オレイン酸に対するエライジン酸の存在比)と発育指標との相関性を調べた結果、正期産群では関連は見られなかったが、早産群では、胎盤中t/c比が児の発育指標と有意に負に相関した。また、胎盤中のパルミチン酸、ステアリン酸、アラキドン酸、DHAは、児の発育と有意に負に相関した。これらの結果から、妊娠中に摂取する脂肪酸の種類が児の胎内発育に影響することが示唆された。

以上のように、妊娠期の脂質栄養管理に関する研究を行ってきたが、エビデンスとしては不十分である。具体的な指針の提示にまで高められるよう今後も関わっていきたいと考えている。

大塚賞 学術賞

神経性無食欲症に対する ω 3系脂肪酸を含む有経腸栄養剤の有効性

千葉大学大学院医学研究院子どものこころの発達研究センター

中里道子

目的；神経性無食欲症 (Anorexia Nervosa ; AN) の低栄養状態の改善を目的として、 ω 3系脂肪酸を多く含む経腸栄養剤ラコール (Racol) を用いて、投与前後の血清 ω 3系脂肪酸、 ω 6系脂肪酸を測定し、抑うつ症状、摂食障害の症状を縦断的に評価した。

対象と方法；13名のAN患者を対象に、ラコールを投与した。投与前後で、body mass index (BMI)、血清 ω 3系脂肪酸、 ω 6系脂肪酸、血清 brain-derived neurotrophic factor (BDNF) を測定した。Eating Disorder Inventory-2 (EDI-2)、Hamilton Depression Scale (HAMD) を治療前後に施行した。

結果；対象患者の投与前後のBMI、HAMDは有意な改善を示した ($p < 0.005$)。 ω 3/ ω 6、血清BDNF値は有意な変化は認められなかった。

結語；ラコールを用いた治療は全例で副作用なくアドヒアランスは良好であり、BMIの改善、抑うつ症状の改善が得られた。

大塚賞 学術賞

震災後の救援者における魚油のPTSD症状に対する有効性の検討：ランダム化比較試験

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所

精神保健計画研究部 システム開発研究室長

西 大輔

大きな災害が発生した後は、被災者だけでなく救援者も心的外傷後ストレス障害（PTSD）になり得ることがこれまでの研究で明らかになっています。PTSDの予防法として認知行動療法の有効性は実証されていますが、専門的な治療を行える人的資源は不足しており、より簡便により多くの人に適応できる科学的根拠に基づいた予防法の開発が望まれています。

これまでの動物研究で、青魚などに含まれるオメガ3系脂肪酸が海馬の神経新生を活性化させることと、海馬における神経新生の程度が恐怖記憶の脳内処理にかかわることなどが明らかになっており、オメガ3系脂肪酸によって海馬の神経新生を活性化させることで、海馬依存性の恐怖記憶が減弱し、PTSDが予防される可能性が示唆されています。

本研究では、東日本大震災の被災地で2011年3月に救援活動を行った災害派遣医療チームの隊員172人を、心理教育に加えてオメガ3系脂肪酸サプリメントを提供する群（オメガ3系脂肪酸約1.7g/日）に86人、心理教育のみの群86人にランダムに割り付け、2011年4月から7月まで12週間の介入を行いました。

研究の結果、二群間のPTSD症状には有意な差を見出せませんでした。層別化解析では女性で二群間に有意な差を認め、PTSD症状を測定する自己記入式質問紙 Impact of Event Scale-Revised の得点がオメガ3系脂肪酸群は心理教育のみ群に比べて3.9点分緩和されていました。

本研究は震災直後に急ぎ実施した研究であったため、対照群にプラセボを提供できなかったことなどさまざまな限界がありますが、女性においてPTSD症状が有意に緩和したことから、災害時における精神健康増進の選択肢の一つとしてのオメガ3系脂肪酸の可能性が示されました。

シンポジウム I コレステロール、スタチン、糖尿病問題への取り組み

S1-1 血糖値、HbA1c を上げるスタチン—臨床の場から—

医療法人 関医院 関 勝剛

背景：スタチンは、欧米の2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床研究において、冠動脈性心疾患の発症を抑制することが示されている。しかし、日本人と欧米人には差があり、欧米人の成績を日本人に当てはめられるか否かは明らかではない

糖代謝に及ぼす影響は、スタチン間で差があるとされるが、この差異を明らかにした報告は少ない。本研究では、プラバスタチンおよびアトルバスタチンによる治療が日本人患者の糖代謝に影響を及ぼすか否かを検討した。

方法：対象は、20歳以上の脂質異常症患者117例とした。アトルバスタチン群 (n=66)、プラバスタチン群 (n=51) に割り付け、治療の前後に空腹時血糖値 (FBS)、HbA_{1c}、低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C)、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C)、トリグリセライド (TG) を測定した。

結果：ベースラインの平均年齢、女性の割合、耐糖能異常 (ITG) の割合は、プラバスタチン群でやや高かった。ベースラインの脂質値は、両群ほぼ同じであり、治療後の平均値も両群同等であった。FBSは、アトルバスタチン群で治療後に有意に上昇した。(111mg/dl → 130mg/dl, p<0.0001)。空腹時血糖値 <110mg/dl から >126mg/dl への上昇を糖尿病の悪化と定義した症例の頻度も、アトルバスタチン群で高い傾向を示した (p=0.09)。

結論：プラバスタチン治療は、糖尿病の新規発症を抑制したが、アトルバスタチン治療では、同様の効果はみとめられなかった。2型糖尿病または IGT の患者にアトルバスタチンを投与する場合には、注意が必要である。アトルバスタチンの優越性を明らかにするためには、大規模前向きランダム化比較試験を実施する必要がある。

K., Seki, Therapeutic Research, 29(4), 585-591, 2008.

S1-2 間違っていた糖尿病の予防と治療

東海大学名誉教授、大榎医学情報研究所所長 大榎 陽一

1. 糖尿病予防の間違い 日本人はインスリン分泌能が低いいため糖尿病を発症し易いというデータは糖負荷量のミスであった。2型糖尿病への遺伝子の関与はほとんどなかった。エネルギー摂取量が低下し、肉の消費量が増えていないのに、糖尿病は増加している。米国では脂質摂取量を減らしてコレステロール値も下げたが、炭水化物の摂取量が増え、肥満がさらに増加して、糖尿病発症率は日本と同じになった。米国糖尿病学会は2004年に、食後血糖値を上げる唯一の原因は炭水化物であると修正した。

2. 糖尿病治療の間違い 1999年、腎透析導入原因のトップが糖尿病性腎症になった。日本糖尿病学会のガイドラインでは、摂取エネルギーの55~60%を炭水化物から摂取すべきとしている。食物交換表では、炭水化物を炭水化物に交換している。糖尿病になると運動の効果はほとんど無くなる。弱ったベータ細胞に追い打ちをかける治療で、2型が1型になってしまう。糖尿病患者のほとんどにスタチンが投与され、病状が悪化している。

3. 正しい糖尿病予防 現代人は寿命が延びたので、ベータ細胞の寿命を延ばす生活をする必要がある。運動量が落ちているので、グルコースが余って体内脂肪と成り、インスリン抵抗性になりやすい。脳は一日130gのグルコースを使ってくれる。日本人は、炭水化物の一日摂取量平均値が260gと多いので、半減すると2型糖尿病を予防できる。

4. 正しい糖尿病治療 超低糖質食でケトン体が誘導される。脳はグルコースよりケトン体を好む。筋肉はケトン体によりタフになる。赤血球に必要なグルコースは糖新生で過不足無く合成される。2型糖尿病では、超低糖質食により空腹時血糖値は1ヶ月で、HbA1cは3ヶ月で正常となる。1型ではインスリンの使用量が5分の1となり、低血糖発作からも解放される。ケトン体が誘導される時に体内脂肪が分解されて肥満が解消される。脂肪肝と筋肉内脂肪が解消されてインスリン効率が高まる。ケトン誘導食はCOCHRANEとNICEで認知され、ガン治療、脳疾患治療としても期待されている。

S1-3 スタチンのチェックは命のチェック

医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 浜 六郎

コレステロール、ユビキノ、ドリコールは生命活動に不可欠の物質である。コレステロールは生体膜（脂質二重膜）、特に生命活動に必須の脂質ラフトに豊富で、物質の移動やシグナル授受に深くかかわる。ユビキノ（コエンザイムQ）はミトコンドリアの呼吸に必須である。アルブミン以外のすべての蛋白は糖蛋白であり、ドリコールはその糖成分の原料となり、生体成分の認識・識別に必須である。

スタチンはコレステロール合成段階の最も初期段階を阻害することで、コレステロールだけでなく、ファネシル 2 リン酸から枝分かれして合成されるユビキノやドリコールの合成も阻害することから、細胞活動を全般的に低下させ、生命活動、生体機能を低下させる。

その結果、スタチン剤は強力な免疫抑制物質、神経毒、細胞毒性物質、ホルモン抑制物質である。たとえば、スタチン剤併用で臓器移植後の拒絶反応抑制が増強する。ロバスタチンの毒性試験では臨床神経症状が未発現のイヌに組織学的に器質的神経傷害が生じていた。ヒトでも、末梢神経傷害（ニューロパシー）にとどまらず、ALS（筋萎縮性側索硬化症）様の中樞神経傷害の増加が疫学的に証明されている。免疫抑制剤は感染を増加し発癌につながり、動物実験でも発癌が証明されている。

臓器移植でカルシニューリン阻害剤使用後の癌増加は開始 1 年以内と、7~8 年以降に主に認められ、開始後 1~5 年の発症は少ない。ランダム化比較試験やコホート研究では、開始 1 年以内発症の癌が除かれ、追跡は 5 年以内が多い。そのために、システマティックレビューでも、発癌性は過小評価されている。スタチン剤が癌を減らすとする観察研究は多いが、すべて baseline のコレステロールを調整していないため信頼できない。JUPITER 試験（対象者は CRP4 mg/dL 超）では、スタチン剤はコレステロール低下剤としてではなく、抗炎症剤として作用したようだ。スタチンのチェックは命のチェックにつながる。

S1-4 スタチンが糖尿病を発症させるメカニズム-緊急提言

名古屋市立大学名誉教授、金城学院大学消費生活科学研究所 客員研究所員 奥山 治美

糖尿病の主な合併症として心血管疾患がある。そこで糖尿病は心疾患のリスク因子であるとされ、医療の現場では糖尿病患者に対し LDL-C 値のより厳しい管理を勧めている（非糖尿病患者より 40mg/dL 低い値、120mg/dL 未満）。このレベルは生活習慣の改変では容易に到達しがたく、多くの場合にスタチンの使用を必須なものとしている。ところがスタチンは血糖値や HbA1c 値を上げ、糖尿病を新規発症させることが明らかとなり、欧米ではスタチンの添付文書にこのことの記載が義務づけられることとなった（2012 年）。しかし欧米の医薬品担当部局は、「リスク（糖尿病新規発症の増加）よりベネフィット（心疾患予防効果）が上まわる」とする専門家の意見を受け入れており、糖尿病患者に対するスタチン処方的大幅な変更を求めたものではなかった。

スタチンはコレステロールの低下に伴う膜構造の変化を介して、またプレニル中間体の低下を介してミトコンドリア毒となる。電子伝達系を阻害することによって ATP 産生能を低下させ、インスリン受容体に共役する情報伝達系を阻害してインスリン抵抗性を上げる。またケトン体の産生を阻害する。このようなメカニズムは、人の筋肉でも示されている。

一方、臨床試験に関する新規制が EU で発効した 2004 年を境に、以前は有効であるとされていたスタチンの心疾患予防効果は、糖尿病患者に対しても認められなかった。

このような背景のもとに、「糖尿病患者にスタチンは禁忌—緊急提言」を発表することとなった。

シンポジウム II “子供たちの成長と n-3 系脂肪酸”

S2-1 妊婦における脂質栄養

森永乳業株式会社 栄養科学研究所 北村 洋平

妊婦の栄養状態を良好に保つことは、母体の健康状態や胎児発育にとって非常に重要である。近年では、妊娠期の低栄養が出生した児の将来の生活習慣病発症リスクを高める可能性が報告され、胎児期から乳児期の栄養が児の成長後の健康状態に影響を与えるとする DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) の概念が確立するなど、妊娠中の栄養管理の重要性が再認識されている。

現在の日本人妊娠適齢期女性では、BMI18.5 未満の痩身者の割合が 20%を超えており、更に BMI25 以上の肥満者の割合も 10%以上存在するなど、適正体重者の割合が低下している。このため、妊産婦を含めた妊娠適齢期女性の栄養素摂取状況の改善が重要な課題となっている。

周産期に重要な役割を担う栄養成分の一つとして多価不飽和脂肪酸が挙げられる。n-3 系列多価不飽和脂肪酸である DHA には、脳神経系や網膜組織の機能維持、心血管系疾患の予防効果、アトピー性皮膚炎の治療効果やアレルギー性疾患の予防効果などの生理機能が報告されている。また、n-6 系多価不飽和脂肪酸であるアラキドン酸には、皮膚や脳、心血管系の機能維持や脳機能改善効果が報告されている。DHA とアラキドン酸はいずれも胎児・新生児の正常な発育と機能の発達に重要な役割を担っており、妊娠後期に母体から胎児に輸送され、児に蓄積される。この他にも、n-3 系列多価不飽和脂肪酸には、妊娠期間を正常化させること（早産防止効果）や、妊娠合併症の発症を抑制する可能性が報告されるなど、母体への有用性も期待されている。

従来では、日本人は諸外国に比べて魚介類摂取量が多く、これらに豊富に含まれる DHA や EPA などの n-3 系列多価不飽和脂肪酸の摂取量が多いとされていたが、近年では日本人の魚介類摂取量は低下を続けており、妊産婦の n-3 系列多価不飽和脂肪酸摂取の重要性が増している。本発表では、妊娠期の脂質栄養状態や日本人妊婦がおかれている現状について、当社が実施してきた研究結果を交えて概説する。

S2-2 子どもたちの脳・神経機能と n-3 系脂肪酸

順天堂大学大学院小児思春期発達・病態学 清水 俊明

我が国では、欧米諸国と比べて魚を多く食べるという食生活上の特徴がある。しかし最近では、魚離れの傾向が強くなり、逆に畜肉由来の動物性脂質の摂取量が増加している。他方、最近の子どもを見てみると、体格は良くなったものの体力的にはかつての子どもたちに比して劣るとされ、さらに精神あるいは行動面においても発達の遅れやキレやすい、落ち着きがない、攻撃的等の問題行動が目立つようになっている。これらの変化に、先に述べた食生活の変化、すなわち魚の摂取量の減少が何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられている。

脳の発達とはすなわち、神経の発達のことである。神経の発達に影響する栄養素として、糖質ではブドウ糖、蛋白質では必須アミノ酸・タウリン、脂質では DHA・リン脂質、ビタミンでは A・B・C・K、ミネラルでは鉄・亜鉛・鉛・カルシウム・ナトリウムなどが挙げられる。その中でも魚に多く含まれる n-3 系脂肪酸である DHA は、神経発達に重要な影響を及ぼす栄養素の一つである。DHA は神経細胞膜の流動性に影響して、シナプスネットワークの構造的発達に関与する。

DHA が不足した例として、未熟児が挙げられる。通常、多くの栄養が妊娠の後半に母親から胎盤を通じて胎児に移行し、胎児の脳や体を形成するのに使われるが、未熟児は早く産まれてくるので、それが十分になされない。近年、注意欠陥多動性障害（ADHD：非常に落ち着かない子どもで一つのことに集中できない）が話題に上ることが増えたが、未熟児はこの ADHD になりやすく、特に出生体重が 1000g 未満の超低出生体重児では、正期産児の子どもに比べて 3 倍くらいの発症が認められると言われている。

魚の油である DHA の摂取は子どもの知能発達に良い影響を与えていて、さらに、妊娠中、授乳中の母親の魚摂取も、児の知能発達を促進する可能性があることが、臨床データの上でも証明されている。子どもに係る多くの人達がこの事実を十分に認識し、子どもや妊婦、授乳婦に積極的に魚をはじめとする n-3 脂肪酸を摂取してもらうためのアプローチを展開することが重要と思われる。

S2-3 子供たちの生活習慣病と脂質栄養

日本大医学部小児科学系小児科学分野、*都立広尾病院小児科

岡田 知雄、安倍 百合子、齊藤 恵美子、米沢 龍太、風間 美奈子、*原 光彦、岩田 富士彦、高橋 昌里

日本では過去 30 年間に肥満傾向の子供が 2 ~ 3 倍に増加した。生活習慣病やメタボリックシンドロームを発症する子供も多く、成人後の動脈硬化へとつながる。したがって、小児期に健全な生活習慣を確立することが重要である。食習慣の一つである脂質栄養は、その摂取量だけでなく、質的な評価が必要である。とくに脂肪酸の組成は、肥満のみならず、生活習慣病のリスクと関連する。

長鎖多価不飽和脂肪酸 (LCPUFA) は炎症を調節するエイコサノイドの基質であり、Delta-6 & 5 Desaturase (D6D, D5D) によって、その代謝系が調節されている。われわれは、小児における D6D, D5D 活性を検討した。D6D 活性と D5D 活性は、血清脂質、インスリン抵抗性、炎症反応と関連し、内臓脂肪が蓄積すると D6D 活性は低下し、D5D 活性は亢進する。また、近年、健常成人において n-3PUFA 摂取が D6D 活性を亢進させ、D5D 活性を抑制することが報告されている。

一方、Stearoyl-CoA desaturase (SCD) は de novo lipogenesis を調節する酵素で、内臓脂肪蓄積、炭水化物摂取で活性が亢進する。肥満小児の検討では SCD 活性は、腹囲身長比、トリグリセライド濃度と正相関する。また、血中 DHA が低いと SCD 活性は亢進し、タラ肝油の投与によって SCD 活性が低下する。さらに、SCD 活性の抑制因子であるレプチンは、内臓脂肪が蓄積するほどその抑制作用が失われ、SCD 活性がレプチン抵抗性の指標となる可能性がある。

このように、われわれは、脂肪酸の代謝特性が、内臓脂肪蓄積、生活習慣病リスクと関連することを明らかにしてきた。今後は、個々の脂肪酸代謝特性に基づいた脂質栄養の個別の対応の可能性もあり、脂肪酸組成を念頭に置き、子供たちの生活習慣病予防を見据えた脂質栄養管理が望まれる。

シンポジウム III n-3 系脂肪酸の機能性

S3-1 n-3 系脂肪酸サプリメント摂取による運動持久力向上作用とドライアイ改善作用

九州大学大学院農学研究院 川端 二功

本シンポジウムでは n-3 系脂肪酸の新たな機能性について検証した 2 つの臨床試験データを報告する。

1) n-3 系脂肪酸サプリメント摂取による運動持久力向上作用

EPA や DHA などの n-3 系脂肪酸の摂取は血液粘度を低下させることで組織への酸素供給量を増大させ、運動パフォーマンスを高めるとの仮説を立てた。20 名の男子大学生を魚油群 (n = 10) とプラセボ群 (n = 10) に分け、魚油群には 1 日あたり 996mg の EPA 及び 432mg の DHA を含む魚油カプセルを 8 週間摂取してもらった。プラセボ群には EPA も DHA も含まない中鎖脂肪酸トリグリセリドのカプセルを摂取してもらった。サイクルエルゴメーターで定常運動をしている時の酸素消費量を解析したところ、魚油カプセルを 8 週間摂取した群では運動時の酸素消費量がプラセボ群に比べて有意に減少した。また、魚油群では摂取前に比べて摂取後で定常運動時の主観的運動強度が有意に低下していた。以上の結果より、n-3 系脂肪酸を含む魚油の摂取により、定常運動時の酸素消費量が低下することが示唆された。n-3 系脂肪酸は運動時の酸素供給効率を高めることで持久運動パフォーマンスを向上させていると推察された。

2) n-3 系脂肪酸サプリメント摂取によるドライアイ改善作用

n-3 系脂肪酸摂取量が多い集団では少ない集団に比べてドライアイ有病率が有意に低いという報告があり、n-3 系脂肪酸摂取とドライアイには密接な関係があると考えられている。本研究では、点眼薬などの通常治療を施しているドライアイ患者に対して、EPA 及び DHA を含む魚油サプリメントを摂取させ、その治療効果を二重盲検試験で検証した。魚油群 (n = 15) には 1 日あたり 1245mg の EPA 及び 540mg の DHA を含む魚油カプセルを 12 週間摂取してもらった。プラセボ群 (n = 11) には EPA も DHA も含まない中鎖脂肪酸トリグリセリドのカプセルを摂取してもらった。魚油群ではプラセボ群と比較して「目の痛み」の自覚症状、涙液安定性の指標である涙液破壊時間 (BUT)、ローズベンガル染色法で評価する涙液のムチン層の欠落度が有意に改善された。以上の結果より、n-3 系脂肪酸をドライアイ患者に摂取させることで涙液の安定性が向上し、涙液のムチン層が回復することで「目の痛み」の自覚症状が改善されることが示唆された。

S3-2 n-3系脂肪酸素材クリルオイル（オキアミオイル）の機能性

日本水産株式会社・生活機能科学研究所 韓 力、辻 智子

オキアミとその資源：オキアミ類は形がエビに似ているが、分類上では動物プランクトンである。現在 2 科 11 属 85 種が知られており、この中で最も大型で数が多く且つ利用上重要なのがナンキョクオキアミ（Antarctic krill）（*Euphausia Superba* Dana）である。オキアミは単体として地球上最大のバイオマスであると言われている。その資源量は 1 億トン～数億トンであると推測され、海洋生態系の食物連鎖において重要な生物である。オキアミ資源の本格的な調査と商業規模の操業は 1970 年代から始まり、日本水産（株）は民間企業として 1974 年から本格的なオキアミ資源の調査と研究開発を開始し、これまでにオキアミに関する豊富な情報を蓄積してきた。

クリルオイルの開発：オキアミには豊富な脂質成分が含まれており、その含有率は蛋白質に次ぎ多い。オキアミ脂質の脂肪酸組成は n-3 系高度不飽和脂肪酸（n-3HUFA）EPA と DHA の含有率が高く、しかも殆どリン脂質と結合していること、つまり n-3HUFA-PL の様な複合型脂質であることが特徴である。クリルオイル（以下 K-Oil）はオキアミの脂質抽出物として 1989 年より販売されている。

クリルオイルの機能性：K-Oil の最初の機能性に関する研究報告は、2003 年 Fotini Sampalis らによる月経前症候群と月経困難症状の改善または緩和効果に関する研究結果である。その後、関節炎やメタボリック症候群などに関する報告も出され、現在のところ、商業レベルの K-Oil を用いた機能性研究の論文は十数件に上っている。これらの機能性は K-Oil に基本的に魚油由来 n-3HUFA と同様の機能を期待して設計された試験で見出されたものであり、結果としては、同量の魚油に比べて、K-Oil の方が優れた効果を示している。一方、ニッスイは K-Oil の特徴が複合型脂質であることを重視し、TG 型 n-3 系脂肪酸の代替品としてではなく、n-3HUFA-PL の総合効果、とりわけリン脂質部分の機能に注目し、次のような研究結果を得た。

- ◇ 肝機能保護効果：アルコールの吸収抑制若しくは代謝促進機能を有し、生体の酒酔い行動を改善すると共に肝機能を保護する。
- ◇ 生殖機能改善効果：加齢により生殖臓器において不足した n-3HUFA を、リン脂質の形で摂取することで、効率的に精子形成と運動性を改善する。
- ◇ 脳機能改善効果：脳内抗酸化能力など強化し、脳機能が賦活化する。

今回、このシンポジウムにおいて、上述のこの 3 つの機能について研究結果を紹介する。

S3-3 脂肪酸の構造に由来する保健機能と代謝性

東京海洋大学大学院 後藤 直宏

1. はじめに

脂質は生体の重要な栄養源であるだけでなく、細胞膜の構成成分、体温の維持、エイコサノイドの原料など、様々な役割を担っている。脂質はその構造から様々な脂質クラスに分類でき、それぞれが特徴的な物理化学的、生化学的な性質を有している。脂質の性質を左右する大きな因子として、結合している脂肪酸の種類もある。たとえば、動物脂中には、飽和脂肪酸が多く含まれるため、室温では固体であるが、魚油の場合は、高度不飽和脂肪酸（EPA など）が含まれるため、室温では液体である。このように脂質を構成する脂肪酸も、脂質の物性に大きく影響を与える。さらに、それぞれの脂肪酸はエネルギー源としてだけでなく、生理機能をも有する。そこで本発表では、脂肪酸の構造と代謝機能、そして保健機能に関し、筆者がこれまで行なってきた研究を中心に概説する。

2. 脂肪酸の構造と代謝性

生体内の脂肪酸は偶数個の炭素で構成されている偶数鎖脂肪酸が主たる脂肪酸である。その一方で、反芻動物や魚介類体内には奇数個の炭素で構成されている奇数鎖脂肪酸も含まれている。奇数鎖脂肪酸は生体内で β 酸化されると、最終的にはプロピオン酸となることが報告されているが、このような機構は定性的な内容を示しているに過ぎない。筆者らは、重水素 (^2H) と ^{13}C で安定同位体ラベル化された偶数鎖および奇数鎖脂肪酸を用い、マウス体内における代謝性を精査した結果、偶数鎖脂肪酸と比較して奇数鎖位脂肪酸は代謝されづらく、かなりの奇数鎖脂肪酸が体脂肪に蓄積すること。さらに、呼気中へ出現する $^{13}\text{CO}_2$ を測定した結果、奇数鎖脂肪酸投与マウスは、 $^{13}\text{CO}_2$ をほとんど呼気中へ排出しないことを観察した。

3. 脂肪酸の構造と保健機能

高度不飽和脂肪酸としては、EPAやDHAが良く知られているが、アザラシにはn-3系列のDPA（ドコサペンタエン酸）が多く含まれている。そこで、*db/db*マウスへこれら脂肪酸からなるトリアシルグリセロールを4週間投与し、体重及び臓器重量、各臓器の脂肪酸組成、脂質代謝関連酵素活性の変化量、脂肪組織中の脂質代謝関連遺伝子発現量を測定し、EPA、DPA、DHAの生理作用と相対比較を行った。結果、ほとんどの測定項目でDPAは、EPAとDHAの間の値をとり、不飽和脂肪酸の保健機能には、炭素鎖の長さとは二重結合数の両方が大きく関与することが示唆された。

S3-4 n-3 系脂肪酸と脳機能

島根大学医学部生理学講座環境生理学 橋本 道男

グリーンランド先住民のイヌイトでは虚血性心疾患が少なくその原因は彼らの食事にある、との仮説が提唱されて以来、食事成分として見出されたのが n-3 系脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) であった。わが国では EPA は既に製剤化され広く循環器や脂質代謝領域で処方されているが、DHA については高純度化が EPA に比べて遅れたことから、EPA と異なる新規な機能性についてはあまり報告されなかった。しかし近年、高純度 DHA を用いた研究が可能になり、循環器や脂質代謝領域での機能性に加えて新たに脳機能への作用が実証され、n-3 系脂肪酸、特に DHA による脳機能維持・保護作用や精神神経疾患への効果が注目されている。

脂質は脳の乾燥重量の約半分を占め、それを構成する脂肪酸のうち DHA は約 17% も含まれ、EPA はわずか 1% をも満たない。DHA は情報ネットワークの構築や情報伝達に深くかかわっていることから、脳の発達期のみならず成人脳での機能維持に必要な脂肪酸である。このために、n-3 系脂肪酸の摂取不足は脳機能を中心とした中枢神経系の機能を低下させ、脳の発達障害、認知症やうつ病などのさまざまな精神神経疾患の発症要因の一つである事が推察されている。事実、アルツハイマー病 (AD) やうつ病患者では海馬あるいは眼窩前頭皮質の DHA 量が同年齢の健常高齢者脳にくらべて低下している。

演者らは 1997 年頃から DHA の脳機能への役割とその医療応用に関する研究を行っているが、その間、DHA による認知機能向上・脳機能維持作用とそのメカニズムの解明、医療応用では AD モデルラットを用いて DHA による認知症予防・改善効果を報告した。また在宅健常高齢者を対象とした二重盲検法によるヒト介入試験を行い、DHA による良性健忘遅延効果を実証した。このメカニズムとして DHA によるアミロイド蛋白凝集への抑制・解離作用、さらには神経幹細胞を介した DHA による神経新生促進作用を見出した。

最近では、EPA によるうつ症状への軽減効果や、東日本大震災に派遣された女性 DMAT 隊員の任務終了後の PTSD (心的外傷後ストレス障害) 症状にたいする DHA 服用による軽減効果、さらには、AD 患者の皮膚由来 iPS 細胞を用いた実験により DHA による AD 予防への可能性、等が報告されている。n-3 系脂肪酸は循環器や代謝領域での機能性に加え、認知症のみならず精神神経疾患への予防効果が期待できるものと思われる。

ランチオンセミナー

京都大学大学院 農学研究科 教授 河田 照雄

“肥満と脂肪・エネルギー代謝に関する食品機能学的研究”

市民公開講座（参加無料）

日時：9月7日（土）13:30～15:30

会場：高知県民文化ホール グリーンホール

テーマ：体に優しい魚食

1. 彼末 富貴（高知県立大学健康栄養学部）

“土佐の伝統食・魚食”

2. 受田 浩之（高知大学副学長）

“土佐の魚食を支えるカツオについて考える”

3. 鈴木 平光（女子栄養大学栄養学部）

“魚食のすすめ！”

0-1 米糠由来ステロール配糖体画分が脂質代謝、糖代謝に及ぼす影響

株式会社ファンケル 総合研究所¹、高知県立大学 健康栄養学部²

伊藤 幸彦¹、奥原 康英¹、中島 有里¹、喜瀬 光男¹、川村 真美²、渡邊 浩幸²

【目的】米糠の摂取が脂質代謝や糖代謝を改善することはよく知られている。本試験では米糠由来のステロール配糖体画分(PSG画分)の脂質代謝、糖代謝改善作用を明らかにするため、高脂肪食摂取マウス及びヒト消化管由来細胞株(NCI-H716)を用いて検討を行った。

【方法】(試験1) C57BL/6J マウスを、高脂肪食で飼育する群(Control群)と、PSG画分を1.5%添加した高脂肪食で飼育する群(PSG画分群)に群分けし28日間飼育した。試験終了時に体重、各種血液パラメーター、肝臓重量、各種脂肪重量を測定した。(試験2) PSG画分を250、500、1000 μ g/mlの濃度で添加した培地を用いてNCI-H716細胞を2時間培養し、培養液中のGLP-1濃度を測定した。また、残存した細胞を用いて生細胞数測定アッセイを行い、細胞障害を評価した。

【結果】(試験1) 試験終了時の体重はControl群に比較して、PSG画分群で有意に減少していた。肝重量については群間で有意な差は見られなかったが、PSG画分群の副睾丸周囲、腎周囲、腸間膜脂肪、皮下脂肪組織重量は高脂肪食群に比較して有意に減少していた。また、血中トリグリセライド値、血中総コレステロール値、血糖値についてもControl群に比較して、PSG画分群で有意に低下した。(試験2) いずれのPSG画分濃度下においても、生細胞数の低下は観察されなかった。一方、GLP-1分泌はPSG画分の濃度依存的に分泌誘導が確認された。

【考察】本研究の結果より、PSG画分が高脂肪食を摂取したマウスの脂肪の蓄積や脂質代謝、糖代謝の悪化を抑制することが確認された。また、脂質代謝、糖代謝に影響することが報告されているGLP-1の分泌を、PSG画分が促進している可能性も示唆された。

0-2 $\Delta 6$ 不飽和化酵素欠損マウスの食餌性脂肪酸組成の変化

麻布大学大学院獣医学研究科¹、麻布大学 生命・環境科学部²

○安田 秀美¹、吉岡 由加里²、畑中えりさ²、渡邊 淳乃介²、原馬 明子²、柏崎 直巳¹、守口 徹²

【緒言】近年、食生活における n-3 系脂肪酸の摂取量の減少が問題となっている。動物実験では、n-3 系脂肪酸欠乏飼料を用いて、食餌性 n-3 系脂肪酸欠乏状態を作り出すことができるが、この場合 α -リノレン酸 (ALA) をはじめ、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA) など生体内の代謝過程で生じる一連の n-3 系脂肪酸が全て低下するため、各脂肪酸に着目した検討は困難であった。今回、脂質の代謝酵素の一つである $\Delta 6$ 不飽和化酵素欠損 (D6D K0) マウスを用いて、n-3 系ならびに n-6 系各脂肪酸の脳内での代謝速度とその必要性を若齢期と成熟期で比較した。

【方法】D6D K0 雄性マウスの若齢 (4 週齢) と成熟齢 (24 週齢) にリノール酸 (LA)、ALA のみを含む n-3 系脂肪酸正常飼料 (n-3 Adq 群) もしくは LA と ALA、アラキドン酸 (ARA)、EPA、DHA を含む市販の正常飼料 (正常群) を与えた。各飼料で 10 週間飼育し、体重推移を測定すると共に、血液、脳組織の脂肪酸分析を行って n-3 系ならびに n-6 系各脂肪酸の変化を比較した。

【結果と考察】体重変化において、成熟齢では、正常、n-3 Adq 群間に差異は認められなかったが、若齢の n-3 Adq 群の体重は、正常群と比較して顕著な体重低下を示し、成長障害を起こしていた。また、血液 (血漿と赤血球) の脂肪酸組成では、若齢、成熟齢ともに n-3 Adq 群の多価不飽和脂肪酸の総量が、正常群よりも有意に減少しており、特に n-3 系脂肪酸の減少は顕著であった。一方、脳組織では、若齢の ARA 量が成熟齢よりも高値を示した。n-3 系脂肪酸は、そのほとんどが DHA であり、n-3 Adq 群の DHA 濃度は、正常群に対して明らかに減少していた。この変化は、成熟齢よりも若齢で顕著であった。生体内の多価不飽和脂肪酸は、n-6 系および n-3 系脂肪酸の和でその恒常性が保たれているが、D6D K0 マウスは酵素欠損のために、n-3 Adq 群は下流の脂肪酸を産生することができず、 $\Delta 5$ 不飽和化酵素による代謝物で補っている可能性が考えられた。また、若齢 (成長期) の n-3 Adq 群の脳内多価不飽和脂肪酸量は成熟齢よりも少なかったことから、需要度、代謝速度は、成熟期よりも高いものと推察された。

0-3 動脈閉塞性病態モデルに及ぼすドコサヘキサエン酸の影響

宮城大学食産業学部¹、マルハニチロホールディングス中央研究所²、マルハニチロ食品³

○西川 正純¹、丸山 一輝²、玉井 忠和³、本庄 功²、昌子 有³

【目的】n-3系高度不飽和脂肪酸のイコサペンタエン酸（EPA）は「閉塞性動脈硬化症」並びに「高脂血症」の医療用医薬品として高い評価を受け、上市以来20有余年経た今も幅広く利用されている。また、本年4月には「健康診断等で指摘された、境界領域の中性脂肪値の改善」を効能にスイッチOTC薬として販売が開始された。一方、同じn-3系高度不飽和脂肪酸のドコサヘキサエン酸（DHA）は、認知症予防などの中枢神経作用と共に、EPA同様、脂質代謝改善作用を有し特定保健用食品の認可を受けているが、抗血栓作用など閉塞性動脈硬化症の改善作用についての報告は少ない。

本研究では、DHAの抗血栓作用について動脈閉塞性病態モデルによるEPAとの比較試験を実施しDHAの有用性について検討した。

【方法】動脈閉塞性病態モデルとして、動静脈シャント血栓性閉塞試験、ラウリン酸誘発血栓試験、乳酸誘発血栓試験を実施した。DHA並びにEPAは、エチルエステル体（>95%）のDHA-E、EPA-Eを用い、陽性対照はチクロピジンとした。

【結果・考察】動静脈シャント血栓性閉塞試験において、DHA-Eの10、30mg/kg両投与群、並びにEPA-E30mg/kg、チクロピジン投与群は、コントロール群に比べ血栓の形成を有意に抑制した。また、ループ内に形成された血栓長においてDHA-Eの30mg/kg投与群はコントロール群に比べ有意に短かった。ラウリン酸誘発血栓試験では、ラウリル酸投与3日、7日、14日後の後肢病変スコアにおいてDHA-E30mg/kg、EPA-E30mg/kg投与群は、コントロール群に比べ有意に壊疽を抑制した。乳酸誘発血栓試験では、乳酸投与14日後の後肢病変スコアにおいてDHA-E300mg/kg、チクロピジン300mg/kg投与群は、コントロール群に比べ有意に壊疽を抑制したが、EPA-E300mg/kgには同様の効果は認められなかった。また、試験終了時の血小板凝集試験では、コラーゲン15 μ g/mL惹起による最大凝集においてDHA-E100、300mg/kg両投与群、EPA-E300mg/kg、チクロピジン投与群は、有意に血小板凝集を抑制した。DHA-Eの300mg/kg投与群は、コラーゲン10 μ g/mL惹起においても有意に血小板凝集抑制が認められた。

【結論】本研究の結果より、DHAは抗血栓作用など閉塞性動脈硬化症の改善作用を有することが明らかとなった。その作用強度はEPAと同等以上と考えられた。今後詳細なメカニズムの解明が待たれる。

0-4 高大豆油含有飼料摂取ラットにおける低体温

金城学院大・薬¹、名古屋市立大・医²、愛知学院大・歯³

○津嶋 宏美¹、山田 和代¹、高木 英里¹、辻林 美芙実¹、松原 つばさ¹、
河辺 眞由美²、橋本 洋子³、奥山 治美¹

【目的】我々は第20回日本脂質栄養学会で、20%大豆油含有飼料を20週摂取した雄性ラットの体温が、普通食摂取ラットより有意に低下していること及びIL-1betaとボンベシンの脳室内投与による体温への作用が普通食摂取ラットと異なっていたことを報告し、体温調節機構が変化している可能性を示唆した。今回このメカニズムを検討するため、各種アディポカイン及び脂質メディエーターの体温への影響を調べた。

【方法】20 W/W%大豆油含有飼料を24週間摂取した雄性ラットより採取した脂肪組織の重量と血漿アディポカイン濃度を測定した。また、各種アディポカイン及び脂質メディエーターの体温への影響を調べるため、9週齢普通食摂取の雄性ラットにペントバルビタール麻酔下で右側脳室あるいは視索前野へ薬物投与用のガイドカニューレを挿入し、1週間の回復期間後無麻酔で薬物を投与し体温を測定した。体温測定は、あらかじめ腹腔内に送信器を埋め込み、テレメトリー法で行った。

【結果】高大豆油含有飼料摂取と普通飼料摂取ラットより採取した褐色脂肪組織と内臓白色脂肪組織の重量を比較したところ、高大豆油摂取動物の組織が有意に重かった。両者の体重には差がなかった。30種の血漿アディポカイン濃度を比較したところ、高大豆油含有飼料摂取ラットではDPP-4、endocan、FGF-21、ICAM-1、IGFBP-1、-3、-5、leptin、MCP-1、M-CSF、Pref-1、RAGE、resistinとTIMP-1が増加していた。視索前野に投与したIGF、lipocalin-2、MCP-1および脳室内に投与したPAFは体温上昇作用を示したが、アディポカインのM-CSF、resistinと脂質メディエーターのanandamide、sphingosine-1-phosphateは体温に影響しなかった。

【考察】以上の結果より、大豆油摂取は脂肪細胞からのアディポカイン分泌に影響を与えるが、これらが大豆油摂取による低体温に関与している可能性は低いことが示唆された。また、今回検討した脂質メディエーターはいずれも体温下降作用を示さず、大豆油摂取による低体温における脂質メディエーターの関与も明らかにできなかった。今後、今回検討していないアディポカインや脂質メディエーターに加え、他の機序の関与について検討する予定である。

0-5 高融点油脂を摂取した脳卒中ラットの寿命短縮効果について

岐阜薬大¹、金城学院大・薬²

○立松 憲次郎¹、宮澤 大介²、大原 直樹²、奥山 治美²

【目的】 脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP ラット) に菜種油 (C0) をはじめとした数種の食用油を摂取させると、その寿命が 60%以上も短縮する (Huang et al., 1996)。SHRSP ラットの寿命を短縮させる油脂には C0 や大豆油を部分水素添加した硬化油やマーガリンなどの高融点油脂も含まれている。一方で、ラード (LD) やバターといった動物性油脂は高融点でも寿命を短縮させない。本研究では高融点油脂として近年消費量の多いパーム油 (P0) と菜種油を完全水素添加処理した完全水添菜種油 (FHC0) を用意し、これらの SHRSP ラットの寿命に対する影響を検討した。

【方法】 雄性 SHRSP ラット 4 週齢を 80 匹用意し、これを 4 群に分けた。それぞれ普通飼料 GE-2 に、C0、LD、P0、FHC0 の各油脂を重量比で 10%になるよう添加した実験飼料を用意し、これを自由摂取させた。また、飲料水は脳卒中の発症を早めるために 1%食塩水を与えた。1 週間ごとに体重と摂食量を測定し、各個体の寿命を随時測定した。

【結果】 C0 では 18 : 1 が 53%、18 : 2 が 26%であった。各群とも 12 週齢時までは目立った病態は確認されなかったが、FHC0 群が他の 3 群と比較して摂食量が多く、体重増加が遅かった。寿命測定の結果は、P0 の寿命は 101 ± 2 日で、寿命短縮活性を持つコントロールである C0 (94 ± 3 日) と持たないコントロールである LD (115 ± 6 日) の中間の値となった ($P = 0.186$ vs C0 and $P = 0.016$ vs LD by Log-rank test)。FHC0 には寿命短縮の活性は認められなかった ($>130 \pm 0$ 日)。

【考察】 油脂中に含まれる SHRSP ラットの寿命短縮を引き起こす成分は脂肪酸ではなく、別の微量成分であると考えられている。今回、P0 と LD では脂肪酸組成が類似していたが、寿命で有意な差が認められた。これは動物性油脂に含まれているコレステロールが原因と推測される。一方、寿命短縮の有害成分を持つ菜種油を完全水添処理することで、その寿命短縮活性は消失した。部分水素添加処理では活性は維持されたことから (Miyazaki, et al., 1998)、寿命短縮活性を持つ微量成分は強い水素添加処理により失活すると考えられる。

0-6 母体および臍帯赤血球中脂肪酸組成と出産に関わる各種指標との関連

女子栄養大学・栄養¹、東北大学院農・機能分子解析²、東北大院医・環境遺伝医学研究センター
一発達環境医学³、同・情報遺伝学⁴、同・周産期医学分野⁵

○下田 和美¹、川端 輝江¹、香川 靖雄¹、木村 ふみ子²、宮澤 陽夫²、
仲井 邦彦³、有馬 隆博⁴、八重樫 伸生⁵

【目的】ドコサヘキサエン酸(DHA)やアラキドン酸(ARA)などの長鎖多価不飽和脂肪酸(LCPUFA)は細胞膜を構成する成分であり、胎児や新生児の神経発達のための重要な栄養素である。新生児の体内LCPUFA量は、胎盤や母乳を介した母からの移行と、 α -リノレン酸、リノール酸からの体内合成の両者によって決定される。

そこで、私たちは母体および臍帯赤血球中脂肪酸分析を行い、母から児へのLCPUFA移行について、さらには、出産や児の各種指標とLCPUFAとの関係性について解析したので報告する。

【方法】対象者は、平成23年から環境省が実施している「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」に参加し、さらに脂肪酸分析の追加調査へ協力が得られた宮城県沿岸部に在住する妊婦826名およびその児とした。妊娠24~30週の間で母体血を、さらに分娩時に臍帯血を採取し、赤血球中脂肪酸組成の変化を検討した。一部の妊婦では、医療機関で実施する妊娠27週、30週、36週、分娩2日後、分娩4週後の貧血検査の残試料についても分析を行った。血液サンプルは、赤血球中脂質をイソプロピルアルコール/クロロホルム抽出し、総脂肪酸をメチル化後、GLCで分析を行った。

【結果】母体血に対して臍帯赤血球中ARAは有意に高値を示し、DHAは有意に低値を示した。母体血と臍帯赤血球中各脂肪酸は正の相関関係を示し、臍帯血サンプル間の脂肪酸組成のばらつきは、母体血に影響を受けていることが認められた。妊娠期間中の時系列の検討では、母体赤血球中DHA組成に大きな変動は観察されなかったが、妊娠中に比べて分娩4週後では有意に低値を示した。母親及び出生児の身体状況や在胎日数等との関連性を見たところ、臍帯赤血球中DHAと妊娠期間中の母親の体重増加量および在胎日数には有意の正相関がみられた。

【結論】臍帯赤血球中LCPUFA組成は母体血の組成と密接であり、母から児への胎盤を介した移行が児の臍帯血DHA・ARA量を定める上で重要であると考えられた。さらに、臍帯血DHAが高いと、在胎日数が延長することが示され、DHAが児の成長・発達に影響を与える可能性が示唆された。本調査への母親の登録は現在も行われており、発表までにさらにデータを蓄積していく予定である。

0-7 アラキドン酸等の有用脂質成分の探索：種々の植食性軟体動物の脂質成分

中央水研¹、島根水技セ²、沖縄水海セ³
○齋藤 洋昭¹、井岡 久²、久保 弘文³

【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、マガキガイ (*Conomurex luchuanus*)、サザエ (*Turbo cornutus*)、バテイラ (*Omphalius pfeifferi*) など植食性の軟体動物数種について脂質を調べる。これらの動物の一部は限定された地域で食用とされ消費されているが、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、それらの脂質特性を解明する。

【方法】サザエ、マガキガイ、バテイラなどの軟体動物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】試みたすべての動物で各臓器のトリアシルグリセロール (TAG)、リン脂質など主要クラスで、主要高度不飽和脂肪酸 (PUFA) は、アラキドン酸 (ARA、20:4n-6)、22:4n-6 (n-6 DTA、ドコサテトラエン酸)、18:3n-3、イコサペンタエン酸 (EPA、20:5n-3) および 22:5n-3 (n-3 DPA、ドコサペンタエン酸) 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。これらの軟体動物はすべて植食性で、ARA や n-3 DPA 含量が高く DHA が痕跡量しか含まれないことから、餌料生物である藻類脂質の影響を直接受けると同時に、DHA 生合成能が低いことが明らかとなった。アメフラシ類と同様、これらの巻き貝における DHA の低含量から非必須性も示唆された。また、高い濃度で ARA、DTA や n-3 DPA が濃縮されていることから、単純な C-2 長鎖化はするものの、不飽和化が難しいことが示唆された。いずれも高含量の ARA と DPA が含まれることから、これらの有用脂肪酸類の有望な供給源となることが示唆された。

0-8 高齢者の精神神経機能と赤血球膜脂肪酸組成との関連：Shimane CoHRE Study

島根大・医・環境生理¹、島根大・医・発生物²、島根大・医・内科第3³、島根大・医・病態病理⁴、島根大・医・環境予防医学⁵、島根大・疾病予知予防研究拠点⁶

○片倉 賢紀¹、橋本 道男¹、井上 隆之^{1,2}、田邊 洋子¹、山口 修平³、
並河 徹^{4,6}、塩飽 邦憲^{5,6}、紫藤 治¹

【目的】超高齢化社会を健康で豊かにするために精神神経疾患は早急に克服しなければならない疾患のひとつである。しかしながら、我が国の高齢者における食生活と精神神経疾患との因果関係を検討した大規模な調査結果は少ない。島根県は全国トップ3の高齢化率を誇り、将来日本が迎える超高齢化社会のモデル地区となりうる。そこで本研究では、島根県在住高齢者の脂質栄養摂取と精神神経疾患との関連性について検討した。

【方法】2010年に島根大学疾病予知予防研究拠点により行われた邑南町調査852名のうち、574名（男性228名、年齢66.8±0.5歳；女性346名、年齢66.8±0.4歳、P=0.988）について、赤血球膜脂肪酸をガスクロマトグラフ法にて測定した。データベースから入手した、アンケート結果、うつの指標（Self-rating depression scale, 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、SPSSにより統計解析を行い検討した。また、2群間の比較には、Mann-WhitneyのU検定を、多群の比較の検定にはKruskal-wallisの検定を用いた。P<0.05を有意とした。

【結果】SDS値は男女ともに正常範囲内ではあったが、男性よりも女性で高かった。年齢を交絡因子として偏相関分析を行った結果、SDS値との間にパルミチン酸（PLA）、ステアリン酸（STA）では、正の相関関係を一方、赤血球膜脂肪酸の不飽和度、オレイン酸、 α -リノレン酸（ALA）、アラキドン酸（AA）、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）は、SDS値との間に負の相関関係を認めた。SDSをうつ状態の指標となる40をカットオフ値として被験者を2群に分け比較した。SDS40以下のヒトでは、ALA、DHAは有意に低く、PLA、STA、n-6/n-3は有意に高かった。青魚の摂取回数の増加により男女ともに赤血球膜中のEPA、DHA/AA、EPA/AAは増加し男女ともに、青魚の摂取が多いほどSDSは減少する傾向が認められた。

【結論】青魚からのn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取は高齢者のうつ症状を緩和する可能性が示唆された。

0-9 n-3 系脂肪酸による筋肉細胞の遺伝子発現の制御

秋田大・教育文化・生活者科学¹

○池本 敦¹、三浦 愛里¹、鎌田 友紀¹

【目的】 n-3 系脂肪酸のドコサヘキサエン酸 (DHA) は中性脂肪の蓄積を抑制し、脂肪細胞の分化を抑制する。その過程で、脂質生合成酵素や転写因子の遺伝子発現を抑制する。本研究では、同じ間葉系幹細胞から分化する筋肉細胞の分化と遺伝子発現に及ぼす n-3 系脂肪酸の影響を解析した。【方法】 培養細胞系では、マウス骨格筋由来筋芽細胞の C2C12 細胞を用い、DMEM +10%ウシ胎児血清で培養維持し、筋細胞に分化誘導する場合、最密になった状態で 2%ウマ血清に変更し 6 日間培養した。筋細胞への分化は、形態変化及びクレアチンホスホキナーゼ活性により評価した。また、食餌脂肪酸の影響を検討するために、牛脂 (高飽和・一価不飽和脂肪酸)、月見草油 (高リノール酸 n-6)、シソ油 (高 α -リノレン酸 n-3)、魚油 (高 DHA n-3) をそれぞれ重量比 10%添加した無脂肪精製飼料を 4 週齢の雄性 ICR 系マウスに 8 週間摂取させた。細胞及びマウス筋組織 (白筋の長指伸筋と赤筋のヒラメ筋) から RNA を抽出し、Real-time PCR 法で mRNA 発現を定量した。

【結果】 DHA 処理で C2C12 細胞の筋細胞への分化が促進されることが形態的に観察された。また、 α -リノレン酸等の n-3 系脂肪酸でも分化の促進が見られた。C2C12 細胞の遺伝子発現を解析したところ、DHA 添加により UCP2、PGC-1 α 、PGC-1 β 及び Myod の発現が上昇し、 α -リノレン酸添加により Myog 及び Capn1 の発現が顕著に上昇した。各種油脂を摂取したマウスでは、DHA 含量の高い魚油の摂取で筋重量が有意に増加し、UCP2、PGC-1 α 、PGC-1 β 及び Myod の発現が上昇することが確認された。また、GPAM、CPT1 β 、Myh4、Des 及び Mustn1 の発現も魚油の摂取で増加していた。 α -リノレン酸含量の高いシソ油の摂取では、C2C12 細胞と同様に Myog の発現が顕著に上昇することが長指伸筋及びヒラメ筋確認された。

【考察・結論】 Myog は筋特異的転写因子として筋分化に重要な役割を果たしていることが知られている。n-3 系脂肪酸は遺伝子発現を制御し筋細胞の分化を促進することが示された。これらはメタボリック症候群などの生活習慣病の予防においても重要であるという科学的な裏付けの強化につながると考えられる。

0-10 脳卒中患者の $\omega 3$ 低下・ $\omega 6$ 上昇は、粥状動脈硬化性脳梗塞で且つ全身の動脈硬化合併を示唆する

三豊総合病院 循環器科¹

○上枝 正幸¹、網岡 尚史¹

【背景と目的】日本人の脳卒中による死亡率は経年的に低下しているものの、脳卒中自体の発生はかならずしも減っておらず、受療率は年間約300万人で横ばいである。また、脳卒中の分類ではアテローム血栓性脳卒中などの、粥状硬化を基礎にしたものが増加傾向にある。今回我々は、脳卒中亜型別の危険因子の差異と、全身の動脈硬化を合併した脳卒中の危険因子として何が重要かを検討した。

【対象と方法】2010年4月以降当院に入院した急性期脳梗塞患者802例のうち、急性期頭部CT、頭頸部MRI・MRAが撮像され、且つECG、脳梗塞危険因子（血圧、喫煙、脂質、MDA-LDL、多価不飽和脂肪酸、糖質、腎機能）が十分に評価出来ていた163例を対象とした。画像診断より、アテローム血栓性、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓、多因子梗塞などの亜型に分類し、且つ、虚血性心疾患合併、下肢動脈病変（間欠性跛行など）の合併の有無を精査した。各亜分類での危険因子の違いと、全身動脈硬化合併の有無により危険因子の差があるかどうかを、一元配置分散分析で解析した。

【結果】平均年齢75±10歳、男性66%、亜型分類ではアテローム血栓性脳梗塞27%、ラクナ梗塞37%、心原性脳梗塞13%、多因子梗塞16%、原因特定困難7%であった。高血圧は93%、喫煙46%、全身性動脈硬化の合併は10%で認めた。各群間の差異では、アテローム血栓性動脈硬化とラクナ梗塞でT.Chol、LDL-C、MDA-LDL、AAが心原性脳塞栓などに比べ高値であった。EPA、DHAを含む他の因子には差が見られなかった。一方、全身性動脈硬化の合併の有無で差異を認めたのは、DGLA高値と、EPA、DHAの低値で、LDL、MDA-LDLには有意差が見られなかった。以上より、粥状硬化を元とする脳梗塞の原因としては、高LDL-C、高酸化LDL血症、高 $\omega 6$ PUFAが関連し、更に $\omega 3$ の低値が加わると、全身性の動脈硬化を合併する危険性が高くなることが示唆された。

【結語】粥状動脈硬化性の脳卒中の発症、全身動脈硬化の合併には、 $\omega 6$ 多価不飽和脂肪酸高値と $\omega 3$ 低下、そのバランスの悪化が関与する。

0-11 新しいヒト死後脳総脂肪酸分画研究法の開発とその応用 — 気分障害特異的脂肪酸分画異常の発見 —

公益財団法人 東京都医学総合研究所 うつ病研究室¹

○楯林 義孝¹

【目的】ヒト脳において、脂質は乾燥脳重量の50%から70%を占めることが知られており、その代謝メカニズム、機能などの解明は、精神疾患を含むあらゆる脳疾患研究に関連すると考えられている。そのためヒト死後脳を用いた脂質研究は大きな期待が寄せられているが、現状では、遺伝子・タンパク質研究に比して大きく遅れていると言わざるを得ない。その大きな理由の一つは、脂質が死後変化の影響を受けやすく、通常のLipidomics解析などでは、データが安定しないことなどが考えられる。

【方法】スタンレー脳バンクより、平均年齢が40歳代後半（対照48歳、大うつ病48歳、双極性障害42歳、統合失調症45歳、各15例ずつ、計60例）の未固定凍結死後脳（前頭極[BA10]、下方側頭葉[BA20]）の提供を受け、ガスクロマトグラフィーを用いて全脂肪酸解析を行った。ラット脳を用いて、主要交絡因子（死後時間、保存時間、ミエリンの混入、長期間の薬物使用など）による全脂肪酸分画に及ぼす影響について検討した。

【結果・考察】全脂質とは異なり、脳の全脂肪酸分画は、死後時間などの交絡因子にほとんど影響を受けなかった。一方で、大部分の脂肪酸が、サンプル中のミエリンの量に影響を受けて増減し、多重共線性を示すことが判明した。そこで主成分分析を用いて、唯一最も強い主成分（Myelin factor, MF：白質側ほど数値大）を抽出し、サンプル中の各脂肪酸濃度（Y軸）とMF（X軸）の二変量を用いて、判別分析を行なった。その結果、従来異常が指摘されていた22:6n-3（DHA）は灰白質から白質にかけて、どの疾患も全く異常を認めない一方、BA10の白質側（MF大：ミエリン量大）において、気分障害（大うつ病、双極性障害）特異的に、22:5n-3（DPA）、18:3n-6（ γ -リノレン酸）の異常蓄積、18:1n-9（オレイン酸）、18:1n-9/18:0比の異常低下が判明した。抗うつ薬の慢性投与は、ラット脳で22:5n-3を低下させるが、BA10の脂肪酸異常は説明できないことも判明した。

【結論】新しい全脂肪酸解析法は、ヒト死後脳解析でも有用で、ミエリン混入を補正することで、正確に群間解析が出来ることが示された。同方法を用いて、気分障害BA10に特異的異常が存在すること、ミエリン形成異常が関与する可能性が判明した。

0-12 KHG ゲルマニウム合金は閉塞した脳動脈の血流速度を改善する

株式会社ハイパワーセンサー 本物のゲルマニウム研究部¹、青木脳神経外科形成外科病院²
○植田 味佐¹、青木 道夫²、小笠原 重雄¹

【目的】ゲルマニウムは、50年間に渡り、医科学的常識を超える医療効果を示してきた。最近、外科的切除の適応であった総頸動脈の血栓が、数週間のKHGゲルマニウム合金ネックレスの装着で、消失するのを経験した。

本研究は、脳血栓症に対する、KHGゲルマニウム合金の効果を明らかにするために、ネックレスの装着前後で、左右の内頸動脈と脳底動脈の血流速度をMRIで測定した。

【方法】対象：脳血栓症に対して、血栓溶解治療を受ける23名のボランティア。

方法：KHGゲルマニウム合金ネックレスの装着前と、装着4.5時間後に、左右の内頸動脈と脳底動脈の血流速度をMRIで測定した。ネックレス装着前の血流速度が40 cm/sec未満を異常とし、装着後の数値と比較した。

MRI:Phillips, GyroScan NT Intra 1.5T Power, 撮影:グラディエントエコー方, 指尖脈波による同期撮影。

統計学的有意差検定:Wilcoxon Signed Rank Test, $p<0.05$

【結果】異常例は、左内頸動脈:14/23名, 右内頸動脈:16/23名, 脳底動脈:16/23名であった。このうち、右内頸動脈ではネックレスの装着で、血流速度の最大値が 28.3 ± 3.6 から 32.2 ± 5.6 ($p<0.002$, $n=16$)に、最小値は 10.9 ± 2.6 から 12.0 ± 2.4 cm/sec ($p<0.042$, $n=16$)に変化した。左内頸動脈, 脳底動脈も同様の変化を示した。

【考察】今回の研究でのKHGゲルマニウム合金ネックレスの装着は、通常の使用法に比較して短時間であったが、ネックレスの脳血栓症に対する血流改善効果が明らかになった。また、血栓による閉塞が、恒久的ではないことも示唆した。

KHGゲルマニウム合金ネックレスは、MCFANで測定できる血小板の自然凝集能を40分で正常化する(2012年日本ヘモレオロジー学会で発表)。これが、本研究での血流改善に貢献した可能性がある。

【結論】KHGゲルマニウム合金ネックレスの4.5時間の装着で、脳血栓症で低下した右内頸動脈血流速度が有意に改善した。血栓による閉塞が恒久的ではないことを示唆する。

P-1 ダイエットにおける糖質制限食と糖質過剰食中のオリーブ油またはエゴマ油がラットの血糖とヘモグロビンに及ぼす影響

鹿児島純心女子大・看栄¹

○坂井 恵子¹、久野 知美¹、玉利 恵里奈¹、村永 尚美¹、吉満 彩絵¹

【目的】糖尿病性腎症と貧血の関係については従来から報告されているが、健康なヒトが糖質過剰食や糖質制限食を続けた場合の影響については基礎的なデータが少ない。本研究では、糖質過剰食摂取と糖質制限食摂取に及ぼす油の影響について、ダイエットの場合で比較検討を行った。

【方法】Sprague-Dawley 系ラットは実験飼料で4週齢から11週間飼育を行った。実験飼料の通常食は糖質55.7%、脂質25.5%、たんぱく質18.8%、糖質制限食は糖質20%、脂質51%、たんぱく質29%、糖質過剰食は糖質80%、脂質6.4%、たんぱく質13.6%であり、その他の組成はすべて同じで行った。脂質として通常食、制限食、過剰食それぞれオリーブ油群とエゴマ油群を設けた。ダイエットは実験飼料で飼育後3週目より通常食の6割投与で実験終了時まで行った。食餌は毎日投与し摂取量を記録した。血中のグルコースとヘモグロビンはワコー（株）会社のプロトコールに従って分析を行った。

尚、動物実験は鹿児島純心女子大学の動物実験指針に従って行った。

【結果】オリーブ油群では、糖質過剰食に比べて糖質制限食の方が血漿中の血糖値が高い傾向であった。一方エゴマ油群では過剰食群と制限食群間に差は認められなかった。ヘモグロビンは通常食に比べて過剰食や制限食で低い傾向がみられた。

【考察】糖質の過剰摂取で血糖値が通常食と差がみられなかったことは、今回使用した糖質はコーンスターチの割合がシュクロースより約5倍多かったためと考えられるが、検討を要する。

【結論】ミネラルの摂取量は同一であっても糖質の摂取量の過剰または制限によりヘモグロビンに影響を及ぼすことはヒトでも同様なことが起こる可能性が示唆された。

P-2 高コレステロール食投与時における肥満ラットの肝臓脂質濃度と肝臓間質に及ぼす DHA 濃縮油の影響

千葉県立保健医療大・栄養¹

○細山田 康恵¹、山田 正子¹

【目的】近年、生活習慣病の発症予防に、食品の生体調節機能を活用する試みが行われている。特に、食事油脂の量や質については、疾病の発症に影響を及ぼす生理作用の研究が注目されているが、肝臓の間質についてはあまり知られていない。今回、ドコサヘキサエン酸 (DHA) 濃縮油を添加した高コレステロール食を肥満モデルラットに投与した際、肝臓脂質濃度と肝臓の間質における脂肪蓄積に及ぼす影響を比較することを目的とした。

【方法】5週齢の Zucker fa/fa (fatty)、Zucker Fa/Fa (lean) の雄ラットを各 12 匹ずつ購入し、28 日間飼育した。AIN-93 基礎飼料に、それぞれ 10% の油脂区分を設け、コレステロール 0.5% とコール酸ナトリウム 0.25% を添加し、高コレステロール (HC) 食とした。油脂は、ラード (Lard) を対照とし、実験群に DHA 濃縮油を用いた。すなわち、Fa/Fa+Lard、Fa/Fa+DHA、fa/fa+Lard、fa/fa+DHA の 4 グループに分けた。体重増加量、飼料摂取量、肝臓重量、後腹壁脂肪および睾丸周辺脂肪重量、血清および肝臓脂質濃度の測定を行った。また、肝臓は、HE 染色を行い、光学顕微鏡にて間質の観察を行った。

【結果】飼料摂取量、体重増加量、3 日間の糞重量は、lean ラットより fatty ラットで有意に高値を示したが、油脂間における差はなかった。肝臓重量、睾丸周辺脂肪重量は、fatty ラットの Lard 群より DHA 群で有意に低値を示した。後腹壁脂肪重量は、fatty ラットの Lard 群より DHA 群で低値を示す傾向にあった。血清総コレステロール、トリグリセリド濃度は、lean ラットの Lard 群より DHA 群で有意に低値を示したが、fatty ラットの油脂間における差はなかった。肝臓コレステロールとトリグリセリド濃度は、fatty ラットの Lard 群より DHA 群で有意に低値を示した。肝臓の間質は、fatty ラットの Lard 群より DHA 群で脂肪滴が減少していた。

【考察】fatty ラットにおいて、Lard 群と比較して DHA 群が肝臓脂質濃度を有意に低下させ、脂肪組織への蓄積も減少することが示唆された。DHA 濃縮油は、脂質異常症を改善し、メタボリックシンドロームの予防に役立つことが期待される。

P-3 血清多価不飽和脂肪酸と心的外傷後ストレス障害の発症リスク

国立精神・神経医療研究センターTMC¹、国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所²、国立病院機構災害医療センター³、科学技術振興機構・CREST⁴、富山大・医⁵
○松岡 豊^{1,3,4}、西 大輔^{2,3,4}、浜崎 景^{4,5}

【目的】多価不飽和脂肪酸のドコサヘキサエン酸 (DHA) やアラキドン酸 (AA) の神経新生促進作用が報告されている。心的外傷後ストレス障害 (PTSD) は、恐怖記憶が過度に固定化・再固定化され、恐怖記憶の消去学習が進まない病態として考えられている。海馬神経新生の活発さが恐怖記憶の海馬依存的期間の重要な決定因子であることから、神経新生制御が PTSD の病態に深く関連することが推測される。我われは立川交通事故コホート研究 (Matsuoka et al, 2009) を活用し、多価不飽和脂肪酸と PTSD 発症リスクとの関連を検討した。

【方法】前述コホートの既収集データを用いて、コホート内ケースコントロール研究として実施した。救命救急センターで連続サンプリングされた重傷者 300 名中 237 名がベースライン時点の採血に、106 名が事故後 6 か月時点の精神科診断面接に応じた。診断面接の欠測値については、missing at random を仮定し、多重代入法により対処した。今回、ベースライン時に採取保存された血清を解凍し、DHA、エイコサペンタエン酸 (EPA)、AA の各レベル (全脂肪酸中の割合%) を測定した。PTSD 群は事故後 6 か月時点の完全 PTSD と部分 PTSD を合わせたものとして扱った。対照群の多価不飽和脂肪酸レベルに従って、解析対象者を三分位に区分後、ロジスティック回帰分析にて odds ratio [OR] を算出、トレンド検定を行った。多変量解析においては年齢、性、飲酒頻度、喫煙習慣、教育歴で補正した。

【結果】PTSD 群は 15 名 (46.7±16.1 歳)、非 PTSD 群は 222 名 (36.3±14.9 歳) であった。AA と EPA 血清レベルは PTSD 発症と負の関連を示した。すなわち、最低三分位における血清レベルに比して、中間三分位と最高三分位の PTSD 発症リスクは有意に低いことが示された (AA: OR = 0.46, 0.12, p for trend = 0.03) (EPA: OR = 0.51, 0.12, p for trend = 0.01)。

【結論】事故直後の AA と EPA 血清レベルが高いほど、6 か月時点の PTSD 発症リスクが低くなることが示唆された。

【文献】Matsuoka, Nishi, Hamazaki: Psychother Psychosom, in press.

P-4 透析患者において血中 n-3 系多価不飽和脂肪酸が生命予後に及ぼす影響

富山大学医学部公衆衛生学講座¹、城南温泉第二病院²、あさなぎ病院³、城南内科クリニック⁴
 ○浜崎 景¹、寺島 嘉宏¹、糸村 美保²、黒田 昌宏³、富田 新²、平田 仁⁴、浜崎 智仁²、
 稲寺 秀邦¹

【目的】我々は以前、第17回日本脂質栄養学会（平成20年）において、人工透析患者のコホート研究で、血中 n-3 系多価不飽和脂肪酸（特にドコサヘキサエン酸（DHA））が総死亡率を低下させる独立した予後予測因子であることを報告した。この報告では5年間の追跡であったが、今回は更に5年間延長した10年間のコホート研究の結果が出たので報告する。

【方法】人工透析患者176名（年齢 64±12歳（平均±標準偏差）、男性=96、女性=80）を2002年11月から2012年11月の間追跡調査した。試験開始時に全員の赤血球リン脂質中脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーにて測定した。

【結果】平均追跡期間は82 ± 40ヶ月間であり、期間中に97名の患者が死亡した（冠動脈疾患7名、心不全18名、脳血管障害18名、大動脈疾患4名、癌12名、消化器8名、感染症19名、その他11名）。コックス比例ハザードモデルによる統計解析で、以下の10の交絡因子（年齢、性別、糖尿病歴、透析歴、喫煙、low-density lipoprotein / high-density lipoprotein比、アルブミン値、収縮期血圧、body mass index、中性脂肪）で調整した結果、総死亡のハザード比は、DHAの第1三分位(<7.16%)と比較し、第3三分位(>8.10%)で0.52（95%信頼区間、0.30 to 0.91）と有意に低下、EPAの第1三分位(<1.59%)と比較し、第3三分位(>2.20%)で0.99（95%信頼区間、0.59 to 1.65）と有意差はなかった。また、糖尿病歴の有無で比較すると、糖尿病歴がないと総死亡率はDHAの第3三分位では、更に0.36（95%信頼区間、0.16 to 0.85）とハザード比が低下するが、糖尿病歴があると有意差はなくなった0.55（95%信頼区間、0.25 to 1.21）。

【考察】DHAは以前の解析（5年間のコホート研究）同様、総死亡率を低下させる独立した予後予測因子であると考えられた。糖尿病歴がある集団で有意差がなくなる理由としては、糖尿病の影響力が大きく、影響力のばらつきがDHAの影響力を上回ったためと思われる。

P-5 血清中多価不飽和脂肪酸と認知機能あるいは精神作業時の前頭葉酸素化ヘモグロビン濃度変化との関係

クラシエ製薬(株)漢方研¹、ポリエン・プロジェクト(有)²

○藤田 日奈¹、吉田 桃子¹、与茂田 敏¹、糸村 美保²

【目的】認知症は、認知機能の低下と怒りや緊張といった behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) を伴うことが知られている。今回の研究では、認知機能、BPSD、前頭葉酸素化ヘモグロビン指標と多価不飽和脂肪酸との関連について調べた。

【方法】55~93歳(平均73歳)の成人46名(男性:n=9、女性:n=37)を対象に、認知機能検査(Mini-Mental State Examination; MMSE、Alzheimer's Disease Assessment Scale; ADAS-J cog.)、BPSD(気分・意識調査、Visual Analog Scale; VAS)を実施、精神作業として標準注意検査、複合数字抹消検査を実施する間の前頭前野皮質の酸素化ヘモグロビン濃度変化(O_2Hb)をNIRS(NIRO-200NX、浜松ホトニクス(株))で連続的にモニターした。また、血清中の総リン脂質画分脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーにより測定、年代別によるt-検定、あるいは性別、年齢、喫煙、飲酒にて補正して重回帰分析を行なった。

【結果及び考察】1) 血中エイコサペンタエン酸(EPA)はADAS-J cog. (低値ほど認知機能が高い)と有意な負の相関が認められた。また、MMSE(高値ほど認知機能高い)24点以上は認知症の疑いがあると判定される23点以下と比較してドコサヘキサエン酸(DHA)が有意に高値だった。

2) EPA、アラキドン酸(AA)は「集中力がある」(VAS)と有意な正の相関、DHAは「抑うつ感がない」、「緊張感がない」、「不安感がない」(VAS)と有意な正の相関、LAは「集中力がある」、「不安感がない」、「眠気がない」(VAS)と有意な負の相関が認められた。

3) 血中EPAは左脳 O_2Hb と有意な正の相関、LAは左脳 O_2Hb と有意な負の相関、AAは右脳 O_2Hb と有意な正の相関が認められた。

4) 右脳 O_2Hb は、「混乱がない」、「寝つきが良い」、「寝覚めが良い」、あるいは「夜中覚醒しない」(VAS)と有意な負の相関が認められた。

【結論】EPA、DHAは認知機能の改善に役立ち、LAは逆の影響を及ぼす可能性が示唆された。AAは集中力など覚醒した状態との関連が認められたものの、ネガティブな気分や状態を生じる可能性も示唆された。

P-6 スクアレン経口投与によるラット右鬱血性心不全の予防効果

香川県立保健医療大学¹○山主 智子¹、香川 穂輝¹、照屋 茜¹、問田 真由¹、加太 英明¹

【目的】テルペノイドの一種であるスクアレン(SQ)は、ステロール生合成の中間体として重要である。心臓では、SQによる抗酸化作用により心筋梗塞が予防された等の報告がある。しかし、心臓での研究例は少なく、SQの心臓保護効果の証明には今後さらなる研究が望まれる。本研究では、右鬱血性心不全(CHF)ラットを用いて、SQによる予防効果を検証する事を目的とした。

【方法】4週齢雄性SDラットを、対照群(健常+生理食塩水投与)、CHF群(CHF誘発+生理食塩水投与)、SQ群(健常+SQ投与)、CHF+SQ群(CHF誘発+SQ投与)に分けた。CHFは、ラット5週齢時にモノクロタリン(MCT)皮下投与により誘発した。MCT投与2日前から解剖前日まで、SQ群又はCHF+SQ群にはSQ 0.2ml/体重Kg、その他の群には同量の生理食塩水を1日1回経口投与した。週毎に各群の体重測定を行い、MCT投与後3週間目に、麻酔下にて心電図を記録、心採血後、心臓、肺、肝臓を摘出した。各臓器は、重量を測定後、ホルマリンまたは凍結にて保存した。血液中の白血球数の計測、及びHDLコレステロールの定量を行った。また血清を分離し、凍結保存した。本研究は、香川県立保健医療大学動物実験に関する指針に従った。

【結果】飼育期間中の体重は、MCT投与後1週間目からCHF群及びCHF+SQ群で対照群に比較して有意な低下が見られた。臓器の重量から、CHF群とCHF+SQ群では、肺・心臓の肥大、及び肝臓の萎縮が見られた。CHF群及びCHF+SQ群では、心電図QT波間隔が対照群に比較し有意に延長していた。QT波間隔は、心室筋の電氣的収縮期を表し、循環器疾患や電解質異常で延長が見られる。白血球数は、CHF群及びCHF+SQ群では対照群に比較して有意に増加していた。解剖時の生存率は対照群及びSQ群では100%であったが、CHF群及びCHF+SQ群では低下が見られた。

【考察】以上の結果から、SQのCHFモデルに対する予防効果は小さいと考えた。現在、病理評価、臓器中のコレステロール濃度測定、関連するmRNAの定量等の実験を進めているところである。これらの結果についても、合わせて報告したい。

P-7 n-6/n-3PUFAs 摂取量・比を中心とした食事調査—兵庫県中播磨地域の事例を中心として—

兵庫県立大・環境人間¹、姫路市医師会看護専門学校²

○平松 直子¹、中嶋 愛弓¹、白井 澄子²

【目的】我々はn-6/n-3PUFAs 摂取量・比に注目し、国際比較や日本国内の年代間の比較を中心として食事調査を行っている。昨年の第59回栄養改善学会では、日米学生の食事比較の事例を報告した。今回は、兵庫県中播磨地域の若者と中高年・高齢者の事例を中心に報告する。

【方法】中播磨地域の町ぐるみ検診参加者500名ならびに専門学校学生250名を対象に、3日間の食事記録調査票と食習慣に関する質問紙を配付しそれぞれ20.4%ならびに31.6%を回収した。回答内容をチェックし分析可能なデータを町ぐるみ検診参加者から86名分、専門学校学生から52名分得た。食事記録はマッシュルームソフトのHealthy Maker Proを用いて、栄養摂取量を求めた。結果は、①中播磨男性50～69歳、②中播磨男性70歳以上、③中播磨女性50～69歳、④中播磨女性70歳以上、および⑤専門学校女子学生群に分類し、SPSS For Windowsを用いて解析した。食生活アンケートは、クロス集計、カイ2乗検定を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。

【結果】⑤群の1日平均摂取エネルギー量が、その他いずれの群よりも低値を示した($p < 0.05$)。飽和脂肪酸、コレステロール、n-6PUFAs 摂取量並びに総脂質摂取量については5群間の有意差はなかった。そのため脂質エネルギー比は⑤専門学校生群でもっとも高く32%となった。50～69歳男女でやや基準値(20～25%)を超えたが、70歳以上男女では基準値の範囲内であった。n-3PUFAs 摂取量は①群 2.8 ± 1.1 g/日、②群 2.3 ± 1.1 g/日、③群 2.1 ± 0.7 g/日、④群 2.3 ± 1.3 g/日となり4群間で有意差は認められなかったが、⑤群のみが有意に低い値(1.4 ± 0.8 g/日)であった。n-6/n-3 PUFAs 比は、①群 3.6 ± 1.5 、②群 4.3 ± 1.6 、③群 4.5 ± 1.5 、④群 3.8 ± 1.3 、⑤群 5.7 ± 1.7 となり、⑤群のみが有意に高値を示した($p < 0.05$)。中高年・高齢者に比べ専門学校生の魚の摂取頻度が低いことも示された($p < 0.05$)。

【考察・結論】50歳以上の食生活は比較的良好であった。専門学校生においては、n-3PUFAs の摂取不足や魚離れなど、欧米化の傾向を示しており、今後の食生活の改善が望まれる。

P-8 高齢者の精神神経機能と赤血球膜脂肪酸組成との関連：Shimane CoHRE Study

島根大・医・環境生理¹、島根大・医・発生物²、島根大・医・内科第3³、島根大・医・病態病理⁴、島根大・医・環境予防医学⁵、島根大・疾病予知予防研究拠点⁶

○片倉 賢紀¹、橋本 道男¹、井上 隆之²、田邊 洋子¹、山口 修平³、
並河 徹^{4,6}、塩飽 邦憲^{5,6}、紫藤 治¹

【目的】超高齢化社会を健康で豊かにするために精神神経疾患は早急に克服しなければならない疾患のひとつである。近年大規模な横断型・縦断型の疫学調査では、野菜や魚を多く摂取している高齢者は認知症の発症率が低下することが報告されている。しかしながら、我が国の高齢者における食生活と精神神経疾患との因果関係を検討した大規模な調査結果は少ない。島根県は全国2位の高齢化率を誇り、精神神経疾患の予知予防が急務となっている。そこで本研究では、島根県在住高齢者の脂質栄養摂取量と精神神経疾患との関連性について検討した。

【方法】2010年に島根大学疾病予知予防研究拠点により行われた邑南町調査852名のうち、574名（男性228名、年齢 66.8 ± 0.5 歳；女性346名、年齢 66.8 ± 0.4 歳、 $P = 0.988$ ）について、赤血球膜脂肪酸をガスクロマトグラフ法にて測定した。データベースから入手した、アンケート結果、うつの指標（Self-rating depression scale, 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、SPSSにより統計解析を行い検討した。また、2群間の比較には、Mann-WhitneyのU検定を、多群の比較の検定にはKruskal-wallisの検定を用いた。 $P < 0.05$ を有意とした。

【結果】SDS平均値を男女間で比較すると、どちらも正常範囲内ではあったが、男性よりも女性で高かった。年齢を交絡因子として偏相関分析を行った結果、SDS値との間にパルミチン酸（PLA）、ステアリン酸（STA）では、正の相関関係を認めた。一方、赤血球膜脂肪酸の不飽和度、オレイン酸、 α -リノレン酸（ALA）、アラキドン酸（AA）、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）は、SDS値との間に負の相関関係を認めた。SDSをうつ状態の指標となる40をカットオフ値として被験者を2群に分け比較した。SDS40以下のヒトでは、ALA、DHAは有意に低く、PLA、STA、n-6/n-3は有意に高かった。青魚の摂取回数の増加により男女ともに赤血球膜中のEPA、DHA/AA、EPA/AAは増加した。男女ともに、青魚の摂取が多いほどSDSは減少する傾向が認められた。

P-9 心臓リハビリテーションによる再発予防と薬物療法

みなみ野ハートクリニック¹

○幡 芳樹¹、上原 奈穂¹、腰原 可与¹、二階堂 暁¹、滝川 道生¹

【背景】

薬剤溶出性ステント時代になり、ステント血栓症に対する懸念から二剤併用抗血小板療法が出血などの合併症が生じない限り永続的に投与されることが多くなってきている。また、欧米の大規模予防試験から、LDL-C 値の管理目標値は 100mg/dL 未満であり、管理目標値よりも強力に低下させることにより、さらなるイベント抑制効果が期待できるエビデンスが海外だけでなく我が国でも確立されつつある。したがって、リスクが高い二次予防例ではより積極的な脂質管理を考慮するべきとされている。

虚血性心疾患に対してステント留置術を行った場合、急性期には強力な抗血小板作用が必要であり、LDL コレステロールに対する強力な介入が必要と考えるが、慢性期には有害事象に対する懸念も考慮し、生活習慣の改善の程度に併せて適切な抗血小板療法、脂質管理を行っていくことが望ましいと考える。

【目的】虚血性心疾患ハイリスク患者に適切な薬物療法を評価する指標について検討する

【方法】当院で 2012 年に虚血性心疾患で心臓リハビリテーションプログラムに参加し、180 日後の経過を確認できた 67 例（狭心症 58 例 急性心筋梗塞 5 例 開心術後 3 例）について HDL コレステロール、内臓脂肪面積の推移を検討した。

【結果】心臓リハビリ導入時の冠動脈石灰化スコアは 574 ± 113 点と高値であった。HDL コレステロール、内臓脂肪面積はいずれも心臓リハビリテーション導入前後で有意な変化を示さなかった ($51.1 \pm 1.9 \rightarrow 51.7 \pm 1.9$, $97.8 \pm 6.3 \rightarrow 97.2 \pm 6.3$)。HDL コレステロールが 10%以上増加し、かつ内臓脂肪面積が 100 cm^2 以下もしくは 10%以上減少していたのは 8 例 (12%) であった。

【結論】心臓リハビリテーションを導入しても 180 日の時点で HDL コレステロールや内臓脂肪面積にその効果を反映することは困難であることを確認した。効果の確認できた症例については、抗血小板剤 2 剤併用を単剤とし、脂質の管理も良好であればスタチンを EPA 製剤に変更した。心臓リハビリテーションの効果はより長期で確認する必要があると、HDL コレステロール・内臓脂肪面積を定期的に確認していくことで抗血小板剤、スタチン、EPA 製剤の調整が可能と考えた。

P-10 多価不飽和脂肪酸摂取によるラット骨格筋の筋線維型に及ぼす影響

島大・医・環境生理¹、島大・医・発生物²

○井上 隆之^{1,2}、橋本 道男¹、片倉 賢紀¹、田邊 洋子¹、Abdullah Al Mamun¹、
大谷 浩²、紫藤 治¹

【目的】近年、肥満に起因する生活習慣病の解消には特に脂肪代謝の向上によるエネルギー消費が有効であることが報告されている。生体で最大のエネルギー消費器官である骨格筋には、脂肪酸酸化能が高い遅筋線維と、解糖能が高い速筋線維が存在する。アラキドン酸(AA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)は、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、培養筋細胞における高濃度の多価不飽和脂肪酸は細胞膜流動性を増加させることが報告されている。骨格筋に取り込まれる栄養成分の違いが、骨格筋エネルギー代謝に影響していることが考えられるが、摂取する多価不飽和脂肪酸の違いによる筋線維型に及ぼす影響については詳細に報告されていない。本研究では多価不飽和脂肪酸摂取によるラットの遅筋と速筋への影響について検討した。

【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(5週齢)を、DHA中性脂肪型投与群(DHA群)、AA中性脂肪型投与群(AA群)および対照基礎混合油投与群(コントロール群)の3群(n=8)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、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、光学顕微鏡によりその形態を観察し、筋線維型の違いによる影響を観察した。

【結果】遅筋・速筋ともに、DHA/AA比はAA群で有意に減少しDHA群で有意に増加していた。n-6/n-3比はAA群で有意に増加しDHA群で有意に減少していた。遅筋のLPOはAA群で増加傾向にあり、ROSはDHA群で有意に増加していた。速筋のLPOは3群間で差は認められなかった。ROSはAA群で有意に増加していた。連続切片による筋横断面積は、3群間において遅筋、速筋とも有意な差は認められなかった。単位面積当たりの筋細胞が占める割合は、AA群速筋で有意に減少し、遅筋では3群間で差は認められなかった。単位面積当たりの筋細胞数に対する赤筋細胞数は、DHA群遅筋で有意に減少した。単位面積当たりの赤筋細胞および中間線維の筋細胞面積の割合はDHA群速筋で有意に増加した。

【結論】多価不飽和脂肪酸の違いにより筋の反応が異なることが示唆され、筋線維型はDHA摂取でより遅筋型へ、AA摂取でより速筋型へ変化することが示唆された。

P-11 高齢者向けの居住系介護施設等入居者の認知機能と介護者負担におよぼす n-3 系脂肪酸と運動の影響

島根大・医・環境生理¹、(社医)仁寿会加藤病院²、島根大・医・内科学第3³
マルハニチロホールディング研究所⁴、(医)ともみ会旭やすらぎの郷⁵、(社福)川本福祉
会・江川荘⁶、(株)海愛・ふくろうの森⁷、(社医)仁寿会・あいあいの家⁸、(有)プラスロ
ックアソシエイツ・あさぎりの家⁹
○橋本 道男¹、加藤 節司²、山口 修平³、田邊 洋子¹、片倉 賢紀¹、大野 美穂²、井上
佳恵¹、椎名 康彦⁴、大倉 英久⁵、佐々木 祐輔⁵、松井禮子⁶、岩野智栄美⁷、下田友子⁸、
笠井宏美⁹、紫藤 治¹

【目的】我々は以前、健常在宅高齢者を対象とした介入試験を行い、加齢に伴う認知機能低下はドコサヘキサエン酸 (DHA) 摂取により遅延可能であることを示唆した。本研究では高齢者向けの居住系施設入居者を対象として、DHA 強化食品と運動による認知機能と介護者負担への影響を検討する。

【方法】島根県の居住系介護施設等の入居者ボランティアを募り、血液を採取後、赤血球膜脂肪酸、血液生化学一般項目、認知機能、病気の既往歴、内服の有無、さらに各施設の食事献立表由来摂取栄養成分などを調査した。本介入試験参加者をプラセボ群 (DHA 無添加ソーセージ摂取、男3/女11名、86.9±2.3歳)、運動群 (2~3回/週の運動負荷、4/15名、89.9±1.5歳)、DHA 食品群 (DHA 強化ソーセージ摂取、5/21名、85.4±1.5歳)、運動+DHA 食品群 (DHA 強化ソーセージ摂取と2~3回/週の運動負荷、2/17名、86.3±1.6歳)の4群に分け、試験開始6か月後に初回と同様の検診を行い、介入試験の影響を検討した。本研究を実施するにあたり、島根大学医学部と加藤病院のヒト倫理委員会の承認を得たうえで本人あるいはその家族から同意書を得た。なお、この介入試験は2012年8月から2年間の継続研究である。

【結果】参加者の認知機能評価の平均点は、改訂長谷川式スコアの総合点は約10.7点、ミニメンタルステート試験 (MMSE) スコアの総合点は約14.0点であった。6か月間の変化値を比較すると、DHA 群 (DHA 強化ソーセージを摂取した44名) では非DHA 群 (DHA 無添加ソーセージを摂取した25名) に比べて、赤血球膜のエICOSAペンタエン酸 (EPA) は増加し、アラキドン酸 (AA) は低下し、EPA/AA・DHA/AAが増加した。血清の総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪が低下し、脂質代謝改善傾向が見られた。しかし、運動群 (33名) では非運動群 (36名) に比べて、血清の総コレステロールとLDL コレステロールが増加した。認知機能と介護者負担度評価では、DHA 群は非DHA 群に比べて、MMSEの第4項目 (単語の即時再生) と介護者負担度評価のZaritの第2項目の変化値が増加した。

【結論】この介入試験は認知症と診断される後期高齢者の多い集団であるが、6か月間のDHA 強化食品摂取により介護者負担度の軽減が示唆された。

P-12 機能性食用油の安全性に関する研究 — 食用油摂取がステロイドホルモン代謝に及ぼす影響 —

金城学院大・薬¹、国立循環器病研究センター・病態ゲノム²

○大原 直樹¹、内藤 由紀子²、岩井 直温²

【目的】特定保健用食品（トクホ）として販売されている植物油製品3品目；ヘルシーリセット[®]（日清オイリオ）、ヘルシーコレステ[®]（日清オイリオ）および健康サララ[®]（味の素）のいずれかを唯一の脂肪源として脳卒中易発症高血圧自然発症ラット（SHRSP）に摂取させ、SHRSPのステロイドホルモン代謝に及ぼす影響について検討することを目的とした。

【方法】6週齢の雄性 SHRSP 24匹を1群6匹からなる4群に分け、対照群には AIN-93 組成の標準精製飼料を、比較群には標準精製飼料製造時に添加するダイズ油の代わりに、上記トクホ3品目のいずれかを添加した AIN-93 組成の精製飼料を4週間自由摂取させた。摂取期間後、精巣組織中のプレグネノロン、アンドロステンジオンおよびテストステロンを LC-MS/MS で定量した。

【結果】ヘルシーコレステ[®]摂取群のプレグネノロン濃度が対照群と比較して有意に上昇し、ヘルシーリセット[®]および健康サララ[®]摂取群のプレグネノロン濃度にも上昇傾向がみられた。また、肝臓における発現遺伝子のパスウェイ解析結果からは、カノーラ油由来の油脂を原料とした製品で、CYP17a 遺伝子発現の低下が認められた。【結論】雄性 SHRSP では、菜種（カノーラ）油摂取によって血漿中プレグネノロン濃度の上昇傾向、血漿中および精巣中テストステロン濃度の低下と血漿中アルドステロン濃度の上昇が認められ、精巣における CYP17a の低下が確認されているが、今回の結果は、一部、それを支持するものであった。トクホにおいてもカノーラ油由来の物質がステロイドホルモン代謝に影響を及ぼすことが示唆されたが、植物油摂取がステロイドホルモン代謝に及ぼす影響の全貌については未知の点が数多く、今後検討を進めたい。

P-13 蛍光相関分光法によるアミロイド β 1-42 ポリマー化初期段階におけるドコサヘキサエン酸及びアラキドン酸の阻害効果の検討

島根大・医¹、Jahangirnagar University²

○三輪 耕治¹、橋本 道男¹、Hossain Shahdat²、片倉 賢紀¹、紫藤 治¹

【目的】アルツハイマー病はアミロイド β ($A\beta$) 蛋白の凝集・沈着に起因する老人斑や、リン酸化タウ蛋白の重合・沈着に起因する神経原線維変化を特徴とし、認知・記憶機能障害を伴う進行性神経変性疾患である。

ドコサヘキサエン酸 (DHA) は哺乳動物の脳内で最も豊富な n-3 系多価不飽和脂肪酸であることから、DHA の摂取不足は AD の記憶障害と関連していると推察されている。

我々は、蛍光相関分光法 (FCS) を用いて DHA が $A\beta$ 1-42 ポリマー化の初期段階を阻害するか否かを検討し、加えて、エイコサペンタエン酸 (EPA) やアラキドン酸 (AA)、DHA 代謝物であるニューロプロテクチン D1 (NPD1) とレゾルビン D1 (RvD1)、ならびに DHA 二量体グリセロール (diDHA) が $A\beta$ 1-42 ポリマー化の初期段階を阻害するか否かについて検討した。

【方法】FCS は微小領域でレーザー光を蛍光物質に集めて蛍光強度のゆらぎを測定する方法である。1nM の蛍光ラベルされた $A\beta$ 1-42 (TAMRA- $A\beta$ 1-42, TAMRA: 5-carboxy tetramethyl rhodamine) を 20 μ M の DHA、EPA、AA、diDHA 及び 50nM の NPD1、RvD1 を含む緩衝液に溶解後、非蛍光ラベルの 10 μ M $A\beta$ 1-42 と混和して、37°C で 1 時間保温した後に、543nm レーザー光、100 μ W にて 10 秒間の照射を 5 回繰り返して並進拡散時間を得た。

【結果】DHA 及び AA を共存させた TAMRA $A\beta$ 1-42 の並進拡散時間はそれぞれ 28%及び 31%減少した。EPA 及び diDHA、NPD1、RvD1 の共存はこの並進拡散時間に影響を与えなかった。

【考察】DHA と AA は $A\beta$ 1-42 ポリマー化の初期段階に対して阻害作用を示したことから、遊離型 DHA と AA が $A\beta$ 1-42 の単量体から二量体への過程を阻害することが示唆された。

【結論】DHA と AA は $A\beta$ 1-42 ポリマー化初期段階を阻害した。このことは、 $A\beta$ 1-42 ポリマー化の初期段階における DHA と AA の役割について新しい知見をもたらすものと思われる。

P-14 若齢ラットの免疫機能に及ぼすアラキドン酸長期投与の影響ードコサヘキサエン酸投与群との比較

武庫川女子大・薬¹、島根大・医²、東大・薬³

○十萬 佐知子¹、橋本 道男²、片倉 賢紀²、田邊 洋子²、井上 隆之²、有田 誠³

三木 知博¹、紫藤 治²

【目的】リンパ球は生体内で自然免疫を担っており、その一種である natural killer (NK) 細胞は、サイトカインやケモカインを産生し、ウィルス感染細胞やがん細胞に対して細胞傷害性をもっている。一方アラキドン酸 (ARA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) はその代謝物を含め、サイトカインの誘導など免疫機能に関与している。本研究では、ARA と DHA の長期投与が、若齢ラットの免疫システムにもたらす影響について検討した。

【方法】F-1 魚粉抜き飼料で 2 世代飼育した若齢 Wistar 系雄性ラット (5 週齢) を、ARA 中性脂肪型と DHA 中性脂肪型ならびに対照基礎混合油 (牛脂 : 大豆油 : 菜種油 = 2 : 1 : 1) をそれぞれ経口投与する ARA 群 (240 mg/kg BW/day)、DHA 群 (240 mg/kg BW/day)、Control 群の 3 群に分け、13 週間の投与終了後に血漿中の脂肪酸とその代謝物を LC-ESI-MS/MS により定量し、また血漿中サイトカイン量を測定した。NK 細胞活性は、脾臓細胞よりリンパ球画分を精製し、マウス Lymphoma 由来細胞株 YAC-1 と 24 時間混合培養後の培養上清中の LDH 活性測定により算出した。

【結果】ラット脾臓由来 NK 細胞の細胞傷害活性は、Control 群と比較し、ARA 投与群にて有意に低下したが DHA 投与群は有意な変化は認められなかった。血漿中の脂肪酸及び代謝物については、ARA と ARA の Cyclooxygenase による代謝物であるプロスタグランジン (PG) E2、PGD2 は、ARA 投与により Control 群と比較し、有意に増加した。また ARA や DHA の Lipoxygenase による代謝物は ARA 投与で一部に変化が見られたが、血漿中の炎症性サイトカイン量に有意な増減は認められなかった。

[考察] PGE2、PGD2 は NK 細胞による細胞傷害活性を抑制する、と報告されていることから、ARA 投与ラットでは、PGE2、PGD2 の産生量が増加することで、NK 活性が抑制されたのではないかと考えられた。また、血中のサイトカイン量には影響しなかったと考えられる。

【結論】幼若ラットに対する ARA 長期投与は、リンパ球中の NK 細胞による細胞傷害性を低下させ、自然免疫を低下させる可能性が示された。

P-15 脳卒中発症高血圧自然発症ラットにおける3種の機能性食用油摂取の影響

国立循環器病研究セ・病態ゲノム医¹、金城学院大・薬²

○内藤 由紀子¹、遠藤 恒介¹、翁 華春¹、大原 直樹²、岩井 直温¹

【目的】特定保健用食品として許可されている食用調理油は現在3品目あるが、これらは中鎖脂肪酸または植物ステロールが強化され、それぞれ「体脂肪が気になる方に」または「コレステロールが気になる方に」と表示される。したがって、これらに対しては、生活習慣病患者やその予備軍といわれる人々の関心が高いと考えられる。一方、その有効性や安全性を同一条件下で調べた情報は無い。そこで本研究では、生活習慣病モデルの一つである脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) にこれらの食用油を摂取させ、その影響を調べた。

【方法】用いた食用油は、ヘルシーリセッタ (HR、日清オイリオ)、ヘルシーコレステ (HC、日清オイリオ) および健康サララ (KS、味の素) であった。ラットの精製粉末飼料中に脂肪源として7 w/w%含有する大豆油と、これらの食用油をそれぞれ置換した飼料を調製し、脂肪酸組成およびステロール類含量を測定した。雄性 SHRSP を対照 (Cont)、HR、HC および KS 群に分け、4週間各飼料を自由摂取させた。体重・血圧測定、尿検査、剖検、血液生化学検査を行った。

【結果・考察】HR 添加飼料には、Cont 飼料に不含の中鎖脂肪酸 (カプリル酸およびカプリン酸) が含まれていた。また、植物ステロール強化を謳っていないが、植物ステロール量は Cont 飼料の約2倍であった。HC および KS 飼料では β -シトステロールを主とした植物ステロールの含量が多いことが確認された。これらを4週間自由摂取させると、全動物の一般状態に変化はなく、体重および摂餌量に群間差は認められなかったことから、これらの食用油には一般状態を顕著に悪化させる作用がないことが分かった。「身体に脂肪がつきにくい」HRの添加飼料の摂取は、体重および内臓脂肪量 (精巣周囲) に影響を与えなかった。脂肪蓄積に対する影響は明らかとならなかったが、肥満状態ではない動物の体重を減少させる等の有害作用は無いことが明らかとなった。「コレステロールが高めの方に適する」HC または KS の添加飼料の摂取は、総コレステロールおよび HDL コレステロールレベルの上昇を誘導した。動脈硬化指数 (AI) は HC 群で低値を示したことから、HC は、動脈硬化の危険度を低減させる作用を有することが示唆された。

P-16 アミロイドβタンパクによる脳機能低下における n-3 系脂肪酸の役割

麻布大・生命環境¹

○清水 ます美¹、園原 啓太¹、原馬 明子¹、守口 徹¹

【背景・目的】我が国の高齢化は、記憶・学習障害を伴う認知症、特にアルツハイマー型認知症患者の増加をもたらしている。アルツハイマー型認知症は、老人斑や脳の萎縮とともに記憶・学習障害、抑うつ、不安といった精神症状等を呈するが、その原因のひとつに、アミロイドβタンパク(Aβ)の沈着が知られている。アルツハイマー認知症の発症が高齢者のみならず、若年層も増加してきていることや、ドコサヘキサエン酸(DHA)の介入試験の良好な成績から、我々は、脳内でのAβタンパク蓄積によって生じる脳機能の低下において、脳内のn-3系脂肪酸に何らかの役割があると考え、n-3系脂肪酸欠乏マウスと正常マウスにAβタンパクを脳室内投与して、その障害性について検討した。

【方法】実験には、n-3系脂肪酸欠乏飼料(n-3 Def) またはn-3系脂肪酸正常飼料(n-3 Adq)で繁殖・飼育した第2世代ICR系若齢雄性マウス(6週齢)を用いた。n-3 Defならびにn-3 Adqマウスの脳室内に3 nmolのAβ(25-35)を投与した(n-3 Def-Aβ, n-3 Adq-Aβ)。また、対照群としては、偽手術を施した(n-3 Def-Cont, n-3 Adq-Cont)。これら計4群を用い、Aβ投与から2週間後にモリス水迷路試験を行い、脳機能低下の程度を評価した。試験終了後は、各個体から血漿、脳組織等を採取して脂肪酸組成等を測定した。

【結果・考察】モリス水迷路試験の学習試行においてn-3 Def-Cont群と比較して、n-3 Def-Aβ群の反応潜時(プラットホームへの到達時間)は顕著に長く、明らかな記憶・学習障害が観察された。一方、n-3 Adq-Aβ群の反応潜時は、n-3 Adq-Cont群よりも延長傾向を示したものの有意なものではなかった。また、試験試行におけるプラットホーム位置の横切り回数ではn-3 Def-Cont群、n-3 Adq-Cont群ならびにn-3 Adq-Aβ群に課題記憶の保持が観察されたものの、n-3 Def-Aβ群では顕著ではなかった。

この結果は、脳内のn-3系脂肪酸濃度、すなわち脳内DHA濃度が、Aβの脳内蓄積によって生じる機能障害の発現を予防していることが推察された。

P-17 油性涙液を分泌するマイボーム腺の脂肪酸組成について

麻布大・生命環境¹

○田中 秀子¹、滝本 茉央¹、原馬 明子¹、守口 徹¹

【目的】第20回大会において、n-3系脂肪酸欠乏飼料(n-3 Def)で飼育したマウスは、正常飼料(n-3 Adq)で飼育したマウスに比べて涙量が低下し、n-3 Def マウスの涙液分泌組織、特にマイボーム腺でn-3系脂肪酸および総脂肪酸量が有意に低下していたことを報告した。また、マイボーム腺には他の組織で、ほとんど検出されない炭素鎖24個以上の極長鎖脂肪酸を検出した。本研究では、これら極長鎖脂肪酸を同定し、ドライアイの発症機序とマイボーム腺の関係を明らかにしようとした。

【方法】マイボーム腺の脂質をクロロホルム-メタノールで抽出し、薄層クロマト(TLC)によりリン脂質、トリグリセリド、コレステロール、モノエステルの各画分に分離して、脂肪酸組成をガスクロ(GC)で測定した。また、ガスクロ質量分析装置(GC-MS)を用いて極長鎖脂肪酸を同定した。さらに各脂肪酸の不飽和位の同定のためにジメチルオキサゾリン誘導体化を、分枝鎖脂肪酸側鎖の位置の同定には、ピコリニルエステル誘導体化をそれぞれ行って解析した。

【結果】TLCとGC分析からn-3 Def, n-3 Adq 両群共に、リン脂質、トリグリセリド画分の脂肪酸は、n-3系脂肪酸を含め炭素鎖24個までの脂肪酸で、炭素鎖25個以上の極長鎖脂肪酸は、モノエステル画分に存在していることが分かった。また、極長鎖脂肪酸を炭素鎖32個まで同定したが、その中で炭素鎖25-29個の脂肪酸の大部分は分枝鎖脂肪酸であり、偶数鎖脂肪酸はイソ型、奇数鎖脂肪酸はアンテイソ型に分類することができた。n-3 Def 群では、n-3 Adq 群と比較して、これら分枝鎖脂肪酸を含む極長鎖脂肪酸量の有意な減少が認められた。

【考察】マイボーム腺から分泌される油性涙液は、眼球表面に拡散して水性涙液の蒸散を防いでいると考えられている。今回の検討結果から、油性涙液は、炭素鎖25個以上の極長鎖脂肪酸で分枝鎖脂肪酸を含み、モノエステルとして分泌され、n-3系脂肪酸欠乏状態では、極長鎖脂肪酸の分泌量の低下と共に水性涙液の蒸散が亢進してドライアイ症状を呈すると考えられた。n-3 Def マウスのマイボーム腺でn-3系脂肪酸量が有意に低下していたことから、マイボーム腺における油性涙液の産生機能にn-3系脂肪酸が重要な役割を果たしていると考えられた。

P-18 異なる高脂肪食が非肥満性ラットの代謝に及ぼす影響の比較

愛知学院大・歯¹、金城学院大・薬²、名古屋市大院・医³、名古屋大院・医⁴

○橋本洋子¹、山田和代²、津島宏美²、森真由美³、宮澤大介²、西尾康二⁴、
大原直樹²、奥山治美²

【目的】高脂肪食の摂取は肥満を引き起こすと言われている。一方で高脂肪食を摂取しても肥満にならない非肥満動物があり、この動物がどのように各種油脂を代謝しているかについてあまり報告がない。我々は非肥満動物において、各種油脂の肝臓での代謝のされ方を比較することと、何故肥満にならないのかを明らかにすることを目的とした。

【方法】予備実験で高脂肪食を給餌しても肥満にならないことを確認した Slc:Wistar/ST rats (4週齢雄24匹)を4.4 w/w %の油を含む基礎飼料で1週間飼育後、ランダムに4群(各群6匹)に分け、基礎飼料あるいは基礎飼料に20 w/w % 魚油・大豆油・ラードを添加した3種の高脂肪食で4週間給餌し、飼育期間後、次の(i)～(v)を測定した。(i) 餌(エネルギー)摂取量 (ii) 体重、各種臓器、および白色脂肪組織重量 (iii) 血漿と肝臓中の脂質レベル (iv) 脂質および糖質代謝に関する遺伝子(mRNA)の発現量 (DNA マイクロアレイとリアルタイム PCRで測定) (v) mRNA 発現量とタンパクレベルが一致するかをSDS-PAGE とMALDI-TOF/MSで確認。

【結果】1) 体重と摂取カロリーは、4群とも同程度で有意な差は見られなかった。2) 内蔵脂肪重量は、基礎飼料群に比べて高脂肪食群で有意に高かった(魚油群、 $p = 0.05$; 大豆油群、 $p = 0.01$; ラード群、 $p = 0.01$)。3) 魚油群では、VLDLの血中分泌量の抑制(ApoB-100)、ペルオキシソームでの脂肪酸分解の促進(Acox1)がみられ、血漿の脂質含量は他の3群に比べ有意に低かった。また糖質代謝は抑制されていた。4) 大豆油群では、VLDLの血中分泌量は基礎飼料群と同程度(ApoB-100)で、ペルオキシソームでの脂肪酸分解は抑制(Acox1)されており、肝臓での脂質レベルの上昇が見られた。6) ラード群の肝臓および血漿中脂質レベルは、基礎飼料群と同程度であった。脂質、糖質代謝が盛んに行われていた。

【考察】高脂肪食で肥満にならないのは、摂取カロリーがほぼ同じであるからと思われる。肝臓と血漿中の脂質レベルは、油脂の種類により変わる(魚油群の血漿では脂質レベルが低下、大豆油群の肝臓では脂質レベルが増加)が、それはペルオキシソームでの β 酸化(Acox1)とVLDL分泌量(ApoB-100)が、大きな鍵を握っていると考えられる。(Hashimoto et al. Lipids in press)

P-19 加齢に伴う皮膚水分蒸散量の変化と n-3 系脂肪酸の関わりについて

麻布大学 生命・環境科学部¹

○森 友紀奈¹、松井 理慧¹、原馬 明子¹、守口 徹¹

【緒言】 n-3 系脂肪酸欠乏状態では、皮膚のバリア機能が低下してドライスキンや炎症などを亢進させる報告がある。そこで、身体と外環境の間にあり、常に外的ストレスを受けている皮膚に着目し、n-3 系脂肪酸欠乏マウスの加齢に伴う皮膚の水分含有量と水分蒸散量の変化を観察し、皮膚脂肪酸組成の解析により n-3 系、n-6 系脂肪酸の相関を検証した。また、皮膚への n-3 系脂肪酸供給を想定して、n-3 系脂肪酸欠乏マウスに構造の異なるドコサヘキサエン酸 (DHA) を摂取させ、その吸収性を検討した。

【方法】 実験には、n-3 系脂肪酸欠乏 (n-3 Def) または、正常 (n-3 Adq) 飼料で飼育・繁殖した ICR 系雄性マウスを使用した。各マウスの 6 週齢から 50 週齢まで 4 週間毎に皮膚水分の蒸散量と含有量を測定した。測定前日には、マウスの腹部を剃毛した。剃毛を繰り返した部分は、皮膚が硬化したため (角化部分)、50 週齢時には、これまで剃毛経験のない部分も同様に計測した (新規部分)。実験終了時には、角化、新規各部分の皮膚を採取して脂肪酸分析を行った。n-3 系脂肪酸の皮膚への供給実験では、10 週齢の n-3 Def マウスに、魚油、オキアミ油由来リン脂質、オキアミ油を 10 mg DHA/mouse となるよう単回経口投与し、経日的に耳介組織を採取して脂肪酸分析を行った。

【結果】 n-3 Def 群、n-3 Adq 群共に、加齢に伴った水分の含有量と蒸散量の低下が観察された。新規と角化部分では、水分含有量に差異はなかったが、水分蒸散量では、n-3 Def 群の角化部分で有意な低下を示した。また、その値は、n-3 Adq 群よりも有意に低かった。角化部分の脂肪酸組成は、新規部分に比べて n-3 系、n-6 系各脂肪酸量や総脂肪酸量が減少していた。DHA 供給実験では、リン脂質型 DHA のみ投与 1 日目から明らかな DHA 量の上昇が認められ、14 日目まで持続した。

【考察】 皮膚水分量は、n-3 系脂肪酸の有無に関わらず、加齢に伴って低下するが、角化しやすい部位では、皮膚の脂肪酸量低下に伴って、水分蒸散量の低下を引き起こしやすくなる。さらに n-3 系脂肪酸欠乏が加わると、n-6/n-3 比率が上昇し、炎症などを亢進させることが示唆された。また、皮膚の n-3 系脂肪酸の回復には、リン脂質型の摂取が望ましいと考えられた。

P-20 発芽玄米含有アシル化植物ステロール配糖体の大腸癌細胞増殖抑制効果

中国短大・総合生活¹、高知県立大・健康栄養²、(株)ファンケル総合研³、岩手県立大・盛岡短大・生活科学⁴、北見工業大・工⁵

○小築 康弘¹、川村 真美²、野中 翔太³、伊藤 幸彦³、奥原 康英³、笹田 怜子⁴、佐藤 利次⁵、渡邊 浩幸²

【目的】我々は、玄米の発芽の過程で増加するアシル化植物ステロール配糖体 (PSG) に高脂肪食負荷マウスにおける鬱様行動に改善効果のあること、またその作用機序が TNF α の分泌抑制にあることをこれまでに見出している。PSG の持つ他の生理作用を調べるため、マウス大腸癌細胞の増殖能抑制に対する効果を検討した。

【方法と結果】モデル癌細胞として、マウス大腸癌細胞 colon-26 を用いた。増殖能の検定は WST-8 法により行った。発芽玄米糠より調製した PSG 画分を DMSO に溶解し、培地に DMSO の濃度が 0.5% になるように添加し、WST-8 法で癌細胞の増殖能に与える影響を評価したところ、PSG 画分は濃度依存的に癌細胞の増殖を抑制した。続いて、PSG 画分に含まれているアシル化植物ステロール配糖体のアグリコンである、 β -シトステロール、カンペステロール、スチグマステロールの増殖能への影響を評価したところ、いずれのアグリコンも影響がほとんどない、あるいはとても影響が少ないという結果を得た。このことから、植物ステロール類の大腸癌細胞増殖抑制活性には、化学構造として配糖体構造が必要であることが示唆された。

アシル化されていない植物ステロール配糖体についての増殖能の影響、および増殖抑制効果へのアポトーシスの関与の検討についても併せて報告する。

P-21 ヒトにおける米由来ステロール配糖体画分 (PSG) の動脈硬化リスク低減の検証

(株)ファンケル総研¹、National Institute of Nutrition(Hanoi-Vietnam)²、アジアの栄養・食文化研究所(十文字学園女子大学)³

中島有里¹、奥原康英¹、Bui thi nhung²、Huy nguyendo²、鴨下 澄子³、喜瀬光男¹、Le Thi Hop²、山本茂³

【目的】米由来のステロール配糖体画分(以下 PSG)は細胞や動物の実験において糖・脂質代謝異常の改善や動脈硬化のリスク低減などの効果が知られているがヒトにおける検証はまだ行われていない。本研究ではこれらの効果の中で主として動脈硬化のリスク低減の指標となるコレステロールの改善がヒトにおいても認められるか否かについて検証を行った。

【方法】ベトナム人女性(年齢 50~65 歳)、BMI 25 以上で重篤な合併症がない 44 名にベトナム人医師が口頭で試験内容等を説明し、文章による同意確認を行った。同意者に対して検査を行い LDL コレステロールが 140 mg/dL 以上の該当者を被験者とした。試験は二重盲検としプラセボ群 (PSG 0.0 mg/man/day)、低 PSG 摂取群 (PSG 12.5 mg/man/day)、中 PSG 摂取群 (PSG 25.0 mg/man/day) 及び高 PSG 摂取群 (PSG 50.0 mg/man/day) の 4 群の並行摂取で行い、被験者の各群への割付は無作為抽出より行った。試験期間中はベトナム人医師から被験者へ生活習慣を変えないよう指導を行った。PSG を含有するソフトカプセルを 1 日 12 個、3 回に分けて 12 週間毎日摂取した。身体・血圧の測定、血液・尿検査、食事調査及びベトナム人医師による問診等は摂取開始前、摂取 6 及び 12 週目に行った。なお、試験はヘルシンキ宣言に準拠するとともに(株)ファンケル総合研究所とベトナムの National Institute of Nutrition の倫理委員会の承認を受け実施した。

【結果】解析人数はプラセボ群が 9 名、低 PSG 群が 10 名、中 PSG 群が 9 名及び高 PSG 群が 8 名であった。摂取開始前と比較して高 PSG 摂取群で摂取 12 週目の中性脂肪と LDL コレステロールに有意な低下 ($p < 0.05$) が、HDL コレステロールには有意な上昇 ($p < 0.05$) が認められた。一方、低 PSG 摂取群、中 PSG 摂取群ではこれらの検査値に有意な変動が認められたがいずれも PSG 摂取との相関は低いものであった。その他、全群ともに試験期間を通じて、被験食品の摂取に関連する副作用と見られる症状及び所見は認められなかった。

【まとめ】PSG の摂取により中性脂肪、コレステロールの値の改善が認められ、PSG はヒトにおいても動脈硬化のリスクを低減させると考えられた。その有効量は被験者や試験系などさまざまな条件によって変動すると考えられるがおおむね 50.0 mg/man/day と推定される。また、PSG はヒトにおける安全性も極めて高いと考えられた。