

特別講演1

動脈硬化症を予防する戦略

佐賀大学 医学部

野出 孝一

循環器病・動脈硬化症は、血圧や心拍数の日内変動や異型狭心症や心筋梗塞、脳卒中の好発時刻があるなど、その病態の発症に体内リズムがある。交感神経活性の日内変動も含めて、その日内リズムの調節には、時計遺伝子の活性が関与している。産業革命以降の近代社会はタイムレス社会であり、外的リズムの急激な変化に体内時計が追いついていない状態である。時計遺伝子は細胞寿命も制御することから、動脈硬化症にも時計遺伝子が関与している可能性が有る。視交叉上核に主時計が存在し、網膜より入った光情報が伝達されると個々の細胞のリズム位相が同期・増幅される。この位相の変動が神経または液性因子を介して伝達され、末梢時計と連動しつつ多重階層構造を形成し一体となって概日リズムを生み出す。CLOCK と BMAL が転写因子 CLOCK/BMAL ヘテロ二量体を形成し、PER2 遺伝子の転写を促進する。産生された時計蛋白 PER2 は CRY とともに増加して細胞質内に蓄積し核内に移行した後、CLOCK/BMAL 複合体を抑制することで自らの遺伝子の誘導を抑制する。時間の経過により PER2 の活性は低下し、その抑制効果が弱まると CLOCK/BMAL1 複合体が再び活性化して PER2 の転写が再開されるという一連の negative auto feedback 機構が基本のコア・ループとなり、約 24 時間の安定した時が刻まれるとされてきた。しかし最近我々は PER2 が CRY のネガティブフィードバック機能のバッファー機構を有することを報告した (Cell Report 2014)。今後、時計遺伝子のネットワークシステム研究により時間の階層構造の情報伝達系の解明と時計遺伝子をターゲットにした動脈硬化予防戦略が期待される。

特別講演 2

アディポネクチンとその受容体を標的とした 機能性食品・健康長寿薬開発への挑戦

東京大学 医学部医学科 糖尿病・代謝内科
山内 敏正

高脂肪食や運動不足等による内臓脂肪蓄積の増加に伴って糖尿病が増加し続けている。糖尿病は、心血管疾患や癌等のリスクを高め、寿命短縮の主因にもなっている。肥満がインスリン抵抗性を惹起する分子機構を解明して、予防・治療法を開発することが、極めて重要である。

我々は肥満に伴って脂肪細胞から分泌されるアディポネクチン(Ad)が低下することが、肥満に伴う糖尿病や動脈硬化の発症・増悪の主因であること、その補充が治療法となり得ることを示した(1,2)。次に、Ad の受容体 AdipoR1 と R2 を同定した(3,4)。AdipoR1 は骨格筋等において AMPK/SIRT1 を活性化する等して PGC-1 α 活性を高め、ミトコンドリアを正に制御して、糖・脂質代謝を改善させ、筋持久力を増加させる等、運動模倣効果を発揮する(5)。また AdipoR2 は肝臓等において、PPAR α を活性化し、脂肪酸燃焼の促進、細胞内ストレス低減作用を発揮して、インスリン抵抗性、脂肪肝を改善させる (4)。Ad の過剰発現は健康長寿を実現させるのに対し、AdipoR の欠損は寿命を短縮させた(6)。AdipoR の活性化の方法として、野菜・果物に含まれるオスモチンが AdipoR と結合し(7)、骨格筋細胞において AMPK を活性化しうる事を示した(8)。低分子量の AdipoR 作動薬 AdipoRon の内服は、運動同様、肥満に伴うインスリン抵抗性・筋持久力低下を改善させ、寿命を延長させた(6)。最近、AdipoR の立体構造解析に成功した(9)。結晶構造情報が、脂質代謝との関連や細胞内シグナル伝達機構の解明を加速させることが期待される。

Ad と AdipoR の作用を増強する機能性食品や化合物の探索・開発は生活習慣病に対する根本的な予防法・治療法となるのみならず、健康長寿の実現に貢献することが出来ると期待される。

(1) Nat Med 7:941, 2001.(2) Nat Med 8:1288, 2002.(3) Nature 423:762, 2003.(4) Nat Med 13:332, 2007.(5) Nature 464:1313, 2010.(6) Nature 503:493, 2013. (7) J Struct Funct Genomics. 16:11, 2015. (8) Mol Cell 17:171, 2005. (9) Nature, 520: 312, 2015.

ランズ賞 産業技術賞

～ベジタブルオメガ 3「えごま油(しそ油)」の誕生～ 食用化への利用開発

太田油脂(株)

太田 健介、長坂 泉紀

太田油脂(株)が「えごま油(しそ油)」に着手し、製造し始めたのは当時の記録から 1951 年(昭和 26 年)。当時、乾性油の一種で灯明油や保護耐水を目的とした塗油として利用されてきた「えごま油(工業用は荏油または荏の油とも言う)」は、番傘・提灯・工芸品や農業分野では苗代や果実を覆う油紙加工等にも広く利用されており、「マルタの荏油」として広く流通していた。

1980 年後半、名古屋市立大学薬学部の奥山治美先生より「えごま油(荏油)」を食用にしたいという提案を受けた。「えごま」はシソ科の一年草でその種実は日本でも食経験があり馴染みも深く、オメガ 3(α リノレン酸)を豊富に含むためである。しかし、当時の油脂業界での「えごま油(荏油)」は工業用に利用され、食用には不向きというのが通説であった。

食用植物油における油脂精製の脱臭工程は減圧下での高温で処理する。多価不飽和脂肪酸である α リノレン酸が高含有の場合での脱臭工程では、高温による劣化が懸念事項であった。当社は各種条件検討を重ねた結果、商業用プラントで無味無臭の「えごま油」を生産(食用化)することに成功した。もう 1 つの課題である酸化安定性については生体内の抗酸化系の機能を応用し、VC と VE を組み合わせ添加することで問題解決できた。光酸化については、当時の油脂製品としては珍しい化粧箱に入れることで回避可能とした。1989 年の「えごま油」食用化以降、オメガ 3 リッチのテーブルオイルは化粧箱入りが主流になっている。

α リノレン酸(えごま油)の基礎研究では、本学会及び論文でも数多くの生理機能が報告され、オメガ 3 脂肪酸の重要性や機能解明の役を担えたといえる。「えごま油」はオメガ 3 系の油脂の中でも酸化安定性に優れ、取扱いが容易であることからテーブルオイルをのみならず加工食品、化粧品、飼料用途等で幅広く利用され、オメガ 3 サプライヤーとして当社が安定供給している。

以上のように、当社は工業用で 60 年以上、食用で 25 年以上にわたり長年のノウハウを活かし、「えごま油」の原料調達から最終製品までの一貫管理体制で生産している。今後もお客様に安全で安心できる商品を提供し社会貢献に努めていきたい。

最後に、これまでご指導・ご協力いただいた名古屋市立大学名誉教授の奥山治美先生をはじめ関係各位の先生方、日本脂質栄養学会の先生の厚いご支援に深く感謝申し上げます。

ランズ賞 栄養功労賞

機能性表示食品とDHA-強化鶏卵

人間総合科学大学

島崎 弘幸

鶏卵の脂質組成を自由に変えることはできないが、餌の脂質含有量や、脂肪酸組成を変えることで、ある程度、変化させることができる。

一般に、鶏卵中のn-3系必須脂肪酸含有量は、n-6系列に比べて少ない(一般卵のn-6/n-3比は約10対1)。鶏卵中の脂肪酸組成は、ヒナが孵り、成長するために必要な組成であり、また量であるが、ヒトの栄養素として鶏卵をみると、n-3系列の必須脂肪酸含有量は十分とは言えない。そこで鶏の餌に加える油脂を魚油に変え、また魚油の用量を変えて、どの程度まで、n-3系列の脂肪酸が鶏卵に入るかを検討した。餌に対する魚油の割合を、重量比で0.5%から4%まで増加させるとき、鶏卵中のDHA、EPAはそれぞれ増加するが、魚油の価格等、経済性(鶏卵の販売価格)を考慮して、魚油2.1%の餌で飼育するとき、対照となる植物油群に比べて、DHAで約4.5倍、n-3FUFAで約4.1倍増加することが分かった。

本年(平成27年4月)、消費者庁管轄の下に「機能性表示食品」制度が始まった。当該制度の特徴は、トクホ(特定保健用食品)で行われている認可(審査)制度に変えて、審査のない届出制であること、および生鮮食料品まで、対象を広げたことである。ただ、錠剤やカプセルと違って、自然界の動植物(生鮮食料品)に含まれる有効成分の量は限られており、その食品単独で、有効成分の機能が人体で確認できるほど十分な量は含まれていない。それが食品の特徴であり、その機能性成分を濃縮、あるいは抽出したものが医薬品である。生鮮食料品の特徴を生かし、また当該制度を利用するためには、食品の組み合わせによる有効成分の確保という考え方が必要になる。始まったばかりの当該制度について、生鮮食料品の視点から、国民の健康増進と企業活動について考えてみたい。

ランズ賞 奨励賞

多価不飽和脂肪酸による神経幹細胞の分化制御機構の解明

島根大学 医学部 環境生理学

片倉 賢紀

n-3 系多価不飽和脂肪酸のドコサヘキサエン酸(DHA)によるラットの空間認知機能向上作用が報告されて以来、その作用機序の解明が盛んに行われている。その機序として抗酸化作用、抗炎症作用や神経成熟促進作用などが報告されている。その他の作用機序として、神経幹細胞の分化促進作用が注目された。神経幹細胞は胎児期のみならず成体脳内にも存在し、脳機能の維持・発達に関与する。神経新生が活発に起こる脳の部位のひとつに海馬がある。海馬は記憶の形成に重要な脳の部位である。DHA はラット海馬体歯状回の神経幹細胞からニューロンへの分化促進作用があることが報告された。しかし、その詳細な機構は明らかにされていなかった。演者は多価不飽和脂肪酸による神経幹細胞の分化制御機構の解明をしている。

n-3 系多価不飽和脂肪酸の DHA やエイコサペンタエン酸(EPA)は、培養神経幹細胞のニューロンへの分化を促進させた。一方、n-6 系多価不飽和脂肪酸のリノール酸やアラキドン酸はニューロンへの分化に影響しなかった。DHA は抑制性 basic helix-loop-helix (bHLH) 転写因子の一つ Hes1 の発現量を減少させた。一方、EPA は Hes1 阻害因子の Hes6 の発現量を増加させた。Hes1 の標的遺伝子で細胞周期を制御するサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 p21, p27 の発現量は DHA および EPA により増加し、細胞周期の G1 期から S 期への移行は阻害された。このように DHA と EPA では作用機序の一部は異なることも明らかにした。また、DHA 投与後に脳内で検出される DHA エタノールアミド化合物は、DHA よりも低濃度で神経幹細胞からニューロンへの分化を促進させ、その機構にプロテインキナーゼ A-cAMP 応答配列結合タンパク(CREB)のリン酸化を介していることを報告した。これらの結果から、DHA は未変化体およびその代謝物により神経幹細胞の分化を制御することが明らかとなった。

現在、神経幹細胞増殖・分化における多価不飽和脂肪酸役割およびその受容体解明を目指している。また、多価不飽和脂肪酸合成酵素による神経幹細胞の増殖・分化制御機構を検討中である。今後も基礎研究を通じて、中枢神経系のみならず末梢組織での脂質の生体に対する役割を解明したい。

大塚賞 学術賞

EPA 高含有魚油摂取による運動持久力向上作用

九州大学 高等研究院

川端 二功

【目的】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から、組織への酸素供給を増大させ、持久運動パフォーマンスを高めるとの仮説を立てた。本研究では EPA 高含有魚油摂取がヒトの持久運動パフォーマンスに与える影響を検証することを目的とした。

【方法】EPA 高含有魚油カプセル又はプラセボカプセルを一般成人男性に 8 週間与え、運動持久力に与える影響を二重盲検で検証した。被験者には 1 日当り 3.6g の魚油又はプラセボオイル(中鎖脂肪酸トリグリセライド)を摂取させた。魚油群に与えた EPA, DHA 量はそれぞれ 0.91 g/day および 0.40 g/day であった。運動持久力の指標として、最大酸素摂取量、定常運動時の酸素摂取量(エクササイズエコノミー)、運動時の運動強度自覚症状の 3 つのパラメーターを測定した。また、赤血球膜中の脂肪酸組成を測定し、カプセル摂取による脂肪酸変化を検証した。

【結果】摂取期間終了後において、魚油群では赤血球膜中の EPA, DHA 含有率が有意に上昇していた。プラセボ群では脂肪酸組成に変化は見られなかった。最大酸素摂取量は魚油摂取による影響は見られなかったが、運動持久力と強い相関がある定常運動時の酸素摂取量はプラセボ群に比べて魚油群で有意に低下していた。また、持久運動時の自覚症状も魚油群でのみ有意に改善されていた。また、魚油群では赤血球膜中に EPA が蓄積した被験者ほど運動時の酸素摂取量が低下していた。また、赤血球膜中 EPA/AA 比、DHA/AA 比、 $n-6/n-3$ 比と定常運動時の酸素摂取量に有意な相関関係が見られた。

【考察】EPA 高含有魚油摂取により、少ない酸素量で持久運動ができ、運動時の負荷も楽に感じるようになることが示唆された。これまでに、魚油摂取が赤血球膜変形能を改善することは知られていた。また、ラットに魚油を摂取させると心筋及び骨格筋の組織レベルでの酸素消費量が低下することが報告されていた。本研究の知見と合わせると、EPA 高含有魚油摂取により、赤血球膜変形能の改善で酸素運搬能が高まること、並びに心筋及び骨格筋における酸素消費量が低下することが whole body での酸素消費量の低下につながり、運動持久力が改善するものと考えられた。

【結論】EPA 高含有魚油摂取はヒトの運動持久力を高めることが示唆された。

シンポジウム 1 『健康長寿のための未病科学』

S1-1 ライフステージにおける n-3PUFA の役割

麻布大学 生命・環境科学部

守口 徹

現代の食生活では必須脂肪酸である n-3 系脂肪酸群 (n-3PUFA) の摂取機会が減少し続けており、欠乏状態に陥りやすい状況にある。これまで食事性 n-3PUFA 欠乏マウスや必須脂肪酸の代謝酵素である $\Delta 6$ 不飽和化酵素欠損マウスを用いて、n-3PUFA とそれに対応した n-6PUFA の役割を、新生胎児から老齢期に及ぶライフステージに合わせて検討を行ってきた。本シンポジウムでは、これまで得られた結果について概要を紹介するとともに、今後の n-3PUFA に関わる研究課題について考えてみたい。

食事性 n-3PUFA 欠乏マウスは、若齢、成熟、老齢に関わらず脳機能の低下に基づいた記憶学習、情動、集中力、認知機能の低下と共に脳内モノアミンの変化が観察されている。マウス新生仔期における各種脂肪酸の必要性は、 $\Delta 6$ 不飽和化酵素欠損マウスの人工飼育によって明確になりつつある。新生仔の成長・発育に n-6PUFA であるアラキドン酸 (ARA) が必要であることは言うまでもないが、エイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) にも弱いながらも、成長を促す作用が確認された。また、離乳後も ARA 投与を継続すると相対的に n-3PUFA 欠乏状態が亢進し、前述の脳機能の低下に基づいた一連の認知障害を引き起こしてしまう。しかし、これは DHA の併用摂取により、改善することもわかった。今後、新生仔期の ARA の必要量と摂取期間の検討が重要となる。一方、新生仔は脂質代謝酵素が未熟なために ARA や DHA, EPA などは直接供給が必要となる。実際にマウスの母獣乳を新生仔の胃内容物として測定すると、酵素が活性化するとと思われる 2 週齢頃までは、これらの脂肪酸が高濃度含まれていた。加えて、新生仔の出産の前後にあたる母獣の周産期で n-3PUFA が、母性の発動や養育行動に関与していることもわかった。この n-3PUFA の作用は、生体膜の柔軟性の維持と共にその器官の機能維持に重要な働きを果たしていると言われている。このことは、実験的 2 型糖尿病モデルマウスによる血糖値の上昇パターンによっても証明された。さらに免疫系と中枢神経系との相互作用により、感作時の脳内 DHA 濃度がその後の免疫反応に影響を与えていることもわかった。今後もライフステージ、生活習慣に対応した n-3PUFA の有効性について検討を継続していく予定である。

S1-2 長命草の肥満予防と脂質代謝調節機序について

琉球大学 熱帯生物圏研究センター

屋 宏典

本講演では沖縄県で伝統的に野菜／薬草として食されているボタンボウフウ (*Peucedanum Japonicum* Thunb) の抗肥満作用について動物試験及び細胞試験により検討した成果について紹介する。

ボタンボウフウ粉末を摂取したマウスの体重および各脂肪組織重量、血清及び肝臓中性脂肪(TG)濃度は用量依存的に減少し、有意な抗肥満効果が確認された。また、肝臓総コレステロール(TC)濃度も有意に低下した。糞中に排出されるTCおよびTG量はボタンボウフウ群でいずれも高く、脂質吸収が阻害されていることが示された。一方、ボタンボウフウ摂取群の肝臓における脂肪酸合成は低下し、脂肪酸酸化は昂進していることが示唆された。また、ボタンボウフウ粉末投与は肝臓の CYP7A1、RORC、PBEF1、PPP1R10 遺伝子の発現上昇、ならびに INSIG2、SERPINA12、Dusp1 遺伝子の発現を低下させ、脂肪組織においては PPAR γ FXR α DGAT1 及び ATGL 遺伝子の発現を上昇させた。これらの変化は脂質代謝が活性化されていることを反映しており、ボタンボウフウ摂取は肥満や高脂血症の改善に有効であることが示唆された。

次いで、ボタンボウフウを水、50%エタノール及びエタノールで抽出し、抗肥満効果を調べた。このうち、エタノール抽出物は脂肪組織重量、脂肪細胞径、血清及び肝臓 TG 濃度を低下させ、肥満を抑制した。脂質パラメーター及び遺伝子発現プロファイルは粉末を摂取した場合に類似しており、ボタンボウフウの抗肥満成分はエタノールに可溶性な比較的水溶性の低分子有機化合物であることが示唆された。

これらの、動物試験の結果に基づき、ボタンボウフウの抗肥満活性を細胞試験により追跡・精製し、有効成分の化学構造をクマリンの一種プテリキシンと同定した。プテリキシン処理した脂肪細胞の遺伝子発現プロファイルを IPA ソフトウェアにインポートし、脂肪細胞のシグナリング系を解析した結果、プテリキシンの作用開始点は脂肪前駆細胞のステージであり、 β カテニン非依存性の WNT5a 経路を介して、分化誘導転写因子である C/EBP α の発現を抑制すること等が示唆された。しかしながら、プテリキシンに対する脂肪細胞の応答は用量により異なるようであり、今後類縁体との相互作用をふくめ、その作用特性を解析する必要があると判断された。

S1-3 胆汁酸受容体 TGR5 活性化による健康寿命の延伸

東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学

佐藤 隆一郎

胆汁酸はコレステロールの異化産物として肝臓で生産される。胆嚢に貯留された後に、摂食刺激に伴い小腸上部に分泌され、脂質成分の消化・吸収を促し、小腸下部に到達するとそこに局在する特異的トランスポーターにより 95%近くが吸収される。こうして吸収された胆汁酸は肝臓へと戻り、所謂腸肝臓循環を 10 回程度繰り返した後に、糞へと排出される。我々の体内でコレステロールは分解する事も燃焼する事もできないことから、胆汁酸へと異化し、これを糞として排出する事が唯一の体外排泄経路となる。

2000 年代になり、胆汁酸が生理活性物質である事を示す知見が複数示されてきている。一つは核内受容体 FXR の内因性リガンドとして、種々の応答遺伝子発現を調節する役割を果たしている。また、特異的受容体 TGR5 が同定され、この7回膜貫通型の G タンパク質共役受容体を介した代謝制御機能に注目が集まっている。全身で発現する TGR5 であるが、特に小腸下部・大腸に存在する分泌性細胞 L 細胞に局在し、腸管腔内の胆汁酸を結合するとインクレチン GLP-1 分泌を促進する働きがある。L 細胞では、糖、脂肪酸などを認識し GLP-1 分泌を促す事が知られているが、胆汁酸・TGR5 応答もその一つとして機能している。また、褐色脂肪、骨格筋では、胆汁酸刺激により細胞内 cAMP 上昇を介して、複数の熱産生系遺伝子を上昇させエネルギー生産亢進を介した抗肥満効果が検証されている。このような事実から、胆汁酸の機能を模倣する食品成分に抗肥満・血糖降下作用を期待し、およそ 400 種類の精製食品成分、香料成分について TGR5 アゴニスト活性を評価した。その結果、柑橘に含まれるリモノイド類のノミリンに強い TGR5 アゴニスト活性を見出した。肥満マウスにノミリンを含む高脂肪食を投与すると、体重増加の軽減、血糖値の有意な低下が確認された。さらに、多数の変異受容体を作製することにより、TGR5 とノミリンの結合に必須な複数のアミノ酸を同定する事に成功した。同時に、TGR5 を骨格筋に過剰発現させたトランスジェニックマウスを開発し、このマウスの表現型を解析した。興味深い知見を得ており、骨格筋における胆汁酸・TGR5 応答経路を介した新たな代謝調節機構の存在が明らかになった。以上、TGR5 活性化を介した健康寿命延伸の可能性について解説する。

S1-4 生体膜脂質過酸化と細胞老化

東北大学 未来科学技術共同研究センター
宮澤 陽夫

先端分析機器の発展には目覚ましいものがある。従来困難であった加齢に伴う生体内のストレス性因子、例えば過酸化脂質（脂質ヒドロペルオキシド）の精密構造解析が LC-MS/MS や CL-HPLC などできるようになり、ストレス性反応の解析、食品による細胞障害防御および疾病予防の評価が可能になった。CL-HPLC 法は、脂質クラスのヒドロペルオキシド（PCOOH、PEOOH、SQOOH など）の定量に使用され、LC-MS/MS 法は PCOOH 異性体（OOH 基の位置異性体、立体異性体）の定量に使用する。これによって生体膜に対する過酸化反応の由来（酵素的、遊離基性、光酸化など）を知ることができ、食品の効果を探ることができる。高脂血症、動脈硬化症、心筋梗塞（救急病院搬入患者）、認知症（アルツハイマー病）と生体膜脂質過酸化の実態が明らかにされてきている。最近、アルツハイマー病マーカー候補 microRNA を血漿と脳脊髄液に発見したので、これを認知症の早期発見と食品による予防に応用しつつある。生体膜を構成するリン脂質の酸素化（過酸化）は、老化した細胞に特徴的に見出される。とくに酸化反応の第一次産物であるリン脂質ヒドロペルオキシド（PCOOH）の検出は細胞の老化度を探る上で重要である。ヒトでは、動脈硬化症や心筋梗塞において血中の過酸化脂質濃度の増大が確認される。認知症者では赤血球膜に特徴的に過酸化脂質蓄積がある。これらはいずれも食品の摂り方によって予防することができる。例えば、認知症にみられる老化赤血球は極性カロテノイドであるルテインの摂取で予防できる。また、穀類やこめ油・パーム油に多いトコリエノールによる腫瘍性の抗血管新生作用などがある。とくに乳がん患者ボランティアへのトコリエノール投与による乳がん退縮評価やトコリエノール摂取による皮膚の保湿、抗アレルギー、抗炎症作用の効能機序の検討がなされている。脂質はタンパク質や糖質に比べると圧倒的に酸素に敏感なのである。これらについて講演する。

シンポジウム2 『脂質の安全性と健康』

S2-1 脂肪摂取と大腸発癌:動物実験による検証

佐賀大学 医学部

藤本 一眞

日本における大腸癌の罹患率、死亡率は近年顕著に増加しており、その増加には食生活が大きく変化したことが影響している。穀物の摂取量が減り欧米型の食生活へと変化して脂肪摂取の増加と共に大腸癌死亡率が増加している。

大腸癌の発生には環境因子や生活習慣などが誘因となる遺伝子の突然変異や欠失による多段階的な異常の蓄積が関与する。日本における追跡調査では高動物性脂肪摂取群が低脂肪摂取群に比べ約2倍の大腸癌発癌率を認めており、動物モデルにおいても脂肪摂取と大腸癌の発癌・進展との関連が示されている。n-6系の多価不飽和脂肪酸の過剰摂取が大腸癌の危険因子であること、n-3系多価不飽和脂肪酸の摂取比率が高いと大腸癌の発生率が低下すること、が疫学的に示されており、動物実験の結果でも、発癌誘導段階においてn-3系多価不飽和脂肪や1価不飽和脂肪酸が前癌病変の Aberrant crypt foci の発生を抑え、腫瘍の発生率、個数、転移等の進展段階で抑制する可能性を示している。

我々の研究室では発癌誘発物質であるアゾキシメタン投与ラット大腸発癌モデルを用いて、n-6やn-3多価不飽和脂肪酸や1価不飽和脂肪酸の大腸発癌に及ぼす影響を牛脂、コーン油、オリーブ油、魚油、さらに共役リノール酸を経口的に投与することで検討してきた。今回の報告では共役リノール酸の作用を中心に発表する。

S2-2 グリシドール脂肪酸エステル研究の最新事情

花王株式会社 ヘルスケア食品研究所

桂木 能久

2009 年 3 月にドイツのリスク評価機関である BfR は、油脂中に微量に含まれるグリシドール脂肪酸エステル(GE)の安全性に関する見解を公表した。発がん性リスクのあるグリシドールに変換する可能性がある GE に関する見解である。日本では、エコナ油(DAG 油)に GE が他の油に比べて多く含まれていたことから、花王は商品の製造・販売を自粛し、食品安全委員会は不純物として GE を含む DAG 油の安全性を評価してきた。そして、2014 年 12 月に評価結果が公表された。本発表では、下記の3つの視点で、これまでの研究を review したい。

1) グリシドール脂肪酸エステルの分析法の開発

油脂中に初めて見出された物質であるため、定量する分析法の開発が急務であった。日本で開発された直接分析法は、日米の油化学会が合同で実施した妥当性検証試験を経て、2012 年に公定法として登録された。最近では、汎用性が高く、そして 3-MCPD 脂肪酸エステルも同時に測定できる間接分析法の開発が研究されている。

2) 安全性試験

GE には安全性を懸念するデータはないもののグリシドールは、国際がん研究機関では、発がん性が疑われるランクに位置する。このため、GE を摂取した場合の体内動態試験が重要とされた。ヒトヘモグロビン付加体試験は、GE を含む DAG 油を摂取した人も摂取しなかった人も、体内へのグリシドール暴露量に有意な差が認められないとの結果を示した。なお、GE を含む DAG 油を用いた発がん試験において、安全性に懸念を示す結果は認められていない。

3) 低減化法

GE の生成量と脱臭温度には明確な正の関係があることがわかってきた。このため、GE の低減に効果的な方法は、脱臭時の温度をコントロールすることである。また、他にも低減化技術が提案され、ドイツでは GE および 3-MCPD 脂肪酸エステルの低減のための“ツールボックス”が公表される予定と聞く。なお、通常の揚げ、炒め調理では GE の生成は起こらない。

2014 年 12 月に食品安全委員会は、「エコナ油はすでに流通しておらず、個人の生涯発がんリスクを判断できない」とし、「動物試験において、グリシドール脂肪酸エステルを不純物として含む経口投与によるエコナ油の発がん促進作用は否定され、問題となる毒性影響は確認されなかった。」との見解を示した。

今後も本件に関わる研究を進め、情報の収集と発信に努めてゆく。

S2-3 トランス脂肪酸問題と異性体

東京海洋大学 海洋科学部 食品生産科学科 食品保全化学研究室
後藤 直宏

1. はじめに

今年の6月16日、米国・食品医薬品局(FDA)は、トランス脂肪酸をGRAS (Generally recognized as safe)リストから除外する方針、さらに3年後にトランス脂肪酸の食品への添加を原則禁止することをアナウンスした。今回問題としたトランス脂肪酸は部分水素添加油(人工型トランス脂肪酸)であり、反芻動物中に含まれるトランス脂肪酸(天然型トランス脂肪酸)ではない。これは、天然型は食品からの除外が難しく、さらに人工型と比較して食品中含量が少ないためと説明している。「トランス脂肪酸」という言葉は、分子内にトランス型二重結合を有する脂肪酸の総称であり、トランス脂肪酸という名前の脂肪酸は存在しない。実は、人工型も天然型も、それを構成するトランス脂肪酸異性体種は一緒である。現在のトランス脂肪酸問題では摂取量の議論は存在するが、トランス脂肪酸異性体ごとの代謝性に関する議論はほとんどない(質の議論)。そこで本報告では、トランス脂肪酸の異性体に焦点を当ててトランス脂肪酸問題を考察する。

2. トランス脂肪酸異性体分析方法

食品中のトランス脂肪酸定量は、主にガスクロマトグラフィー水素炎イオン化検出器(GC-FID)に、強極性ビスシアノプロピルを使ったキャピラリーカラム Sigma-Aldrich 社の SP2560、Agilent Technologies 社の CP-Sil88 など)を装備させた方法である。しかしこれらの方法は、トランス脂肪酸位置異性体を完全に分離することは出来ない。そこで我々は、さらに極性の高いイオン液相カラム(Sigma-Aldrich 社の SLB-IL111)を用い、120℃と 160℃の温度を使い分けることで、食品中に含まれるトランス脂肪酸の 90%以上を占めるトランス型オクタデセン酸(C18:1)位置異性体を全て分離・定量可能なことを報告した。

3. トランス脂肪酸の構造と代謝

食品に含まれる主たるトランス脂肪酸位置異性体は、二重結合位置が9の t9-C18:1(エライジン酸)、10の t10-C18:1、11の t11-C18:1(バクセン酸)である。そこで我々は、マウスへ3種類の位置異性体を投与し、体内移行分布や代謝性を観察した。結果、心臓にトランス脂肪酸は蓄積しやすいこと。さらに、t10-C18:1の体燃焼性が他の異性体と比較して高いことを明らかにした。

S2-4 酸化コレステロールの病態生化学

九州大学大学院 農学研究院 栄養化学分野

佐藤 匡央

酸化コレステロールは食品中にも含まれ、さらに生体内でも生成される。酸化コレステロールは脂肪合成の master regulator である核内レセプターLXR のリガンドであり、生体調節能を有すると考えられている。しかし、その分子種は多様で、生体内では 14 種類が測定可能である。その分子それぞれの機能は明確ではない。それぞれの病態にそれぞれの酸化コレステロール status があり、その状態を調べることで、新たな病態解析が提示できると考えている。以下病態ごとに測定した酸化コレステロール status を紹介する。

1. 動脈硬化症 (疫学・動物実験)

動脈硬化症は酸化コレステロールに関して最も報告のある病態である。ヒトの動脈硬化症の病巣から酸化コレステロールが発見されたことによりその発症に関連があると疑われている。我々は動脈硬化症発症していると考えられる TBI (toe-brachial pressure index) が低い被験者と高い被験者を比べると、46 名の被験者で 7 α -Hydroxycholesterol が高くなる有意な傾向、25-Hydroxycholesterol が低くなる有意な傾向が観察された。また、肺でオゾンにより酸化される 5 α hydroxy-6-ketocholestanol を動脈硬化症モデル動物に投与すると、動脈硬化症発症が抑制された。

2. 糖尿病 (動物実験)

糖尿病ラットの主な組織の酸化コレステロール量を測定すると、4 β -Hydroxycholesterol 濃度が高いことが観察された。

3. 脂肪肝

脂肪肝を発症させると、7 α -Hydroxycholesterol および 4 β -Hydroxycholesterol 濃度が肝臓トリアシルグリセロール濃度と相関することを観察した。

以上の病態では 13 種類の酸化コレステロールのうち、4 種の酸化コレステロール (7 α -Hydroxycholesterol, 25-Hydroxycholesterol、4 β -Hydroxycholesterol、5 α hydroxy-6-ketocholestanol) が病態の発現および緩和に関わっており、それぞれのメカニズムを追求することにより、新規な病態改善のルートが提示できると考えている。

S2-5

食用油脂の安全性と健康

九州大学名誉教授

菅野 道廣

食用油は品質（色調，風味，安定性，安全性など）向上のために高度に純化されているが，精製過程，とくに脱臭工程での高温処理により種々の変化を受けている。ビタミン E や植物ステロール等の有用成分が除去され，加工汚染物質とみなされるジエン型トランス脂肪酸，モノクロロプロパンジオールやグリシドール（脂肪酸エステル型）などが生成する。しかし，信頼できるバージンオリーブ油を除けば，非精製油は農薬，大気汚染物質などの残存の可能性がある，品質的にも劣る。さらに，油脂を用いた 120℃以上の加熱加工・調理時（低水分条件）に，アスパラギンと還元糖との反応で生成するアクリルアミドは，神経毒性や発癌性との関連で関心を集めている。

一方，不飽和脂肪酸に富む食用油は酸化され易く，保存中ではもとより加工・調理のための加熱による過酸化は避けられない。脂質過酸化産物が老化や種々の疾患の引き金となることが指摘されているが，逆に酸化ストレスに対する細胞防御機構を高める可能性も示唆されており，脂質過酸化問題は輻輳する状況にある。

これら食用油脂中に混在する諸成分は，通常摂取するような量では安全性・健康に問題はない。しかし，食生活の乱れは無視できない状況にあり，低減化対策が不可欠である。適切な食事でのリスクを回避できる可能性はあるが，その具体は殆んど知られてない。健康維持のために，油脂，とくに n-6 系脂肪酸に富む油の摂取を断つべしとの主張も散見されるが，日常的な食生活でも支障があるのかどうかは明らかにされていない。

このように，食用油脂に関しては健康との複雑な係わりに加え，安全性についても正しい理解が求められる。ここでは，アクリルアミド問題や脂質過酸化産物と健康との係わりについて補足し，食用油脂の安全性と健康について総括する。

市民公開講座 『脂質・コレステロールと健康』

C-1 健康のためにコレステロールとどう向き合うか

茨城キリスト教大学名誉教授
日本健康・栄養システム学会理事長
品川イーストワンメディカルクリニック理事長
板倉 弘重

コレステロールは健康診断で必ず検査される健康指標であり、病気の診断や治療の基準としても大切な指標です。一方では、食物中に含まれているコレステロールが測定され、コレステロールの摂取量が問題にされています。人はコレステロール無しでは生きていけません。そのため、身体が必要としているコレステロールの大部分(およそ7割)は自分の体内で作られています。それだけでは不十分なのでしょうか。残りは食事から補給しています。

コレステロールは不思議な成分です。動物と植物との違いは何でしょうか？その回答の一つがコレステロールの有無です。動物にはコレステロールが含まれていますが、植物には含まれていません。しかし、植物にはコレステロールと良く似た成分である植物ステロールが含まれています。興味深いのは、この植物ステロールがコレステロールと競合し合うことです。身体の中にコレステロールが溜まり過ぎている人では、過剰のコレステロール蓄積を防ぐ為に、コレステロールの摂取を控えますが、植物ステロールはコレステロールの吸収を抑制する働きがあります。したがって、動物性食品と一緒に植物性食品を摂取すると、コレステロールの吸収が抑えられます。また、人は、植物ステロールは吸収しないで排泄しようとしています。稀に植物ステロールを吸収してしまい病気になる人もいます。

小腸から吸収されたコレステロールはリンパ管を通して血管内に入り、肝臓に運ばれます。肝臓では炭水化物、タンパク質、脂肪を分解した成分からコレステロールを生合成して、このコレステロールは、血管を運搬路に使って、全身の組織に供給されています。血管内に過剰のコレステロールが運ばれている場合には、一部が血管内壁に蓄積して瘤状になることがあります。これがプラークと呼ばれる動脈硬化巣です。これが大きくなると血流が障害されて、心筋梗塞や脳梗塞を引き起こすことがあります。また、プラークが破綻して血栓を作り、それが血管内を流れていき、血栓症を引き起こすことがあります。

血管内のコレステロールが様々な原因で過剰になったり、不足したりすることが観察されるので、健診や病気の診断に血清中のコレステロール濃度が測定されています。血清中のコレステロールが過剰になる原因として、家族性高コレステロール血症などの遺伝疾患、甲状腺機能低下症、原発性胆汁性肝硬変、更年期障害などがあげられます。血清中のコレステロールが低下する原因として、低栄養、甲状腺機能亢進症、癌、肝機能障害、薬物使用などがあります。病気を早期に発見するためにも、自分のコレステロール値を知っておくことが大切です。

総コレステロール値の基準はどうなっているのでしょうか。日本人の血清総コレステロールの平均値は、平成25年度調査で男性196.6mg/dL、女性207.3mg/dLであり、男女ともに

10 年間で変化はみられていません。血清総コレステロールが 240mg/dL 以上の者の割合は、男性 10.3%、女性 16.8%である。健康日本 21(第 2 次)の目標に脂質異常症の減少をあげており、その目標値が、総コレステロール 240mg/dL 以上の者の割合を男性 10%、女性 17%としています。

コレステロールは水に不溶性の脂質の一つであり、血清中ではリポ蛋白の形で存在しています。すなわち、LDL コレステロールと HDL コレステロールが主なものです。そのほか VLDL と呼ばれるリポ蛋白があり、主に中性脂肪(TG)を運搬しているが、VLDL には中性脂肪値を 5 で割った数値のコレステロールが含まれています。

HDLコレステロールが 40mg/dL 以下は低 HDLコレステロール血症と呼ばれて、動脈硬化のリスクが高い状態です。高値の場合は、多くは気にする必要はないでしょう。

LDL コレステロールは高値になると動脈硬化のリスクが高くなります。動脈硬化学会では LDL コレステロールが 140mg/dL 以上を高 LDL コレステロール血症としています。さらに低下させるべきかどうかは、危険因子を総合的に判断して決めます。LDL コレステロールが 180mg/dL 以上が持続する場合は、薬物療法の適用を考慮しても良いが、あくまでも生活習慣の改善が基本であるとガイドラインで述べられています。

生活習慣の改善で注意することとして、食事から摂取されるコレステロールはどうしたら良いでしょうか。健診でコレステロールが高いと言われて、卵を食べないようにしている人がいます。しかし、卵を 1 日に 1 個以上食べても動脈硬化症の発症増加は認められないと報告されています。むしろ卵を食べた方が、総合的な見地から健康長寿に望ましいとも言えると思います。適度に動物性食品を摂取することで、コレステロールの食事からの摂取量が増えても、それほど気にしなくても良いでしょう。

LDL コレステロールを上昇させるトランス脂肪酸は出来るだけ控えた方が良いでしょう。トランス脂肪酸は LDL コレステロールの上昇、HDL コレステロールの低下を引き起こし、炎症反応を高めます。

腸内環境を良好な状態に維持することは大切であり、食物繊維の多い野菜や海藻類の摂取は十分に摂ることが勧められます。野菜ジュースや果物ジュースは、野菜や果物の摂取と区別したほうが良いでしょう。

C-2 妊娠中の栄養こそ次世代の健康を決める —生活習慣病胎児期発症起源説から—

早稲田大学 理工学術院総合研究所
福岡 秀興

生活習慣病と言われている糖尿病、本態性高血圧等の成人病が、世界的にも、急激に増加しています。経済的発展を遂げつつある発展途上国に著しく増加しているのです。これら病気の原因は遺伝子と生活習慣にあると考えられてきました。日本ではその予防のために、メタボ検診や肥満対策が積極的に行われています。ところがこの急激な増加は、遺伝子や出生後の生活習慣のみではうまく説明できないことが少しずつ判ってきたのです。そこで病気の起こるメカニズムとして新しい考え方が出て来ました。それは「受精時や胎児期の子宮内及び乳幼児期に、望ましくない環境がエピゲノム変化を起こし、その一部は一生続くことになる。そこに望ましくない生活環境[栄養・運動不足・ストレス等]が加わることによって成人病が発症する。成人病はこの2段階を経て発症する。」という「成人病胎児期発症起源説」が大変に注目される様になりました。児の出生体重は、子宮内の栄養状態で大きく決まりますので、小さく生まれる事は、子宮内での栄養状態が必ずしも良くなかった事を表しているといっているでしょう。小さく生まれると、脳梗塞、虚血性心疾患、2型糖尿病、脂質異常症、メタボリック症候群、精神発達、本態性高血圧等の成人病を発症するリスクが増える事がわかってきたのです。この時期の栄養が病気になりやすいか否かを大きく決めるのです。日本は低出生体重児(出生体重2500g未満の児)の割合が高い状態が続いています(2013:9.6%)。この数値から、これら病気を発症するリスクの高い子どもも増えているのではないかと心配されています。「小さく生んで大きく育てる」事が良いとする考え方が、今なお根強く残っていたり、痩せた状態で妊娠する妊婦が多いのも現実の姿です。多くの栄養素を調べますと、エネルギーは勿論、ビタミンB群、微量元素、ビタミンDの不足している妊婦さんが多いといえます。くる病の子どもが増えています。一方でこれら栄養素が遺伝子の機能を調節する分子機序が少しずつ明らかとなって来ました。妊娠中に低栄養常態にする動物実験が沢山行われ、脂質代謝、交感神経系、視床下部—下垂体—副腎系、中枢、心臓、腎臓等への影響をみる研究が進んでいます。これらを十分理解する事は健康な子どもを産むためにとても大切なことと言えます。栄養の大切さをもう一度皆様と共に考えて行きたいと思っています。

C-3 麴(こうじ)、発酵食品で病気予防

佐賀大学 農学部
北垣 浩志

1 初めに

近年、日本をはじめとした先進国では感染症が全体の死因に占める割合は年々少なくなってきました。感染症に代わり現在、がんや糖尿病、高血圧、認知症などが日本人の主要な病気となってきました。これらの病気の多くは食事に起因しています。発酵食品はこうした病気の予防や治療の有力なアプローチになることから、そうした研究の一部をご紹介します。

2 体に良い発酵食品の先駆け・ヨーグルト

約 100 年前、ロシアの科学者・メチニコフがヨーグルトをたくさん食べるブルガリアの人々の寿命が長く、年をとっても皆健康であることを発見しました。メチニコフ博士は、その後フランスのパスツール研究所に移って研究をつづけ、多くの病気は大腸が悪玉菌により「腐敗」することが原因であり、ヨーグルトに含まれる乳酸菌により腸内を酸性にすることで「腐敗」を防いで病気を予防できると考えました。この理解は現代の多くの科学者の間でも共有されており、概ね正しいと考えられています。

その後、自然免疫の研究が進んだことにより(2004 年にノーベル賞受賞)、ヨーグルトに含まれる乳酸菌に、がんを予防したり、免疫のバランスを整えてアレルギーや花粉症を防ぐ作用などの効果があることがわかりつつあります。それらが乳酸菌の細胞表層のテイコ酸や RNA などの物質が腸管の上皮細胞の TLR (Toll 様受容体)に作用し、過剰な炎症を防ぐというメカニズムも明らかになりました。これらの発見により、ヨーグルトは世界的な健康食品になり、さまざまな病気の予防に活用されています。

3 赤ワインの健康効果

フランス人の肉の摂取量が多いにもかかわらず、心疾患の発生率は低いことが、長年「フレンチ・パラドックス」として研究者の注目を集めていました。その後赤ワインの消費量と心疾患が逆相関していること、赤ワインに含まれるレスベラトロールが責任物質であることが発見され、赤ワインブームを引き起こしました。レスベラトロールは心疾患、動脈硬化の予防のほかにも大腸がんや認知症の予防などにも効果があるという研究が発表されました。さらに寿命延長効果があると主張する研究も発表されています。これらの発見により、赤ワインも病気予防のための有力なアプローチとなりつつあります。それらの効果を検証する研究が現在も続いています。

4 日本オリジナルの発酵微生物、麴(こうじ)菌

日本にも、オリジナルの発酵微生物があります。麴(こうじ)の元となる、麴菌です。

日本の発酵食品には醤油や味噌、日本酒、焼酎、お酢、黒酢、塩麴などがありますが、これらにはすべてでんぷんの糖化剤として麴を使っています。麴は蒸した米に麴菌を生やしたものであり、麴は平安時代中期の延喜式や和名類聚抄にも記載されていることから日本では1000年以上の食経験があります。さらに麴菌は麴座と呼ばれる技術者集団により安全な麴菌が一子相伝で選抜されてきたことから、その安全性は立証されており、米国のFDAからもGRAS (Generally Regarded As Safe、食べても概ね安全)の認定を受けています。

では、こうした麴を中心とした発酵食品は、健康によいのでしょうか。ヨーグルトやワインの研究に比べると麴を初めとする和食の健康機能性に関する研究はまだ始まったばかりでそれほど多くの知見があるとは言えません。まだわかっていないことも多く、これからの研究と言えます。しかし、全体として、麴を中心とした発酵食品が健康に良いことを示すデータは豊富です。例えば、郡山女子大学の森一教授が江戸時代の階層別の平均寿命を調べたところ、大名は48.3歳、家臣・公家は64.7歳、僧侶は68.6歳と、穀類や発酵食品を中心とした質素な食事を摂っていた僧侶が最も長寿命であったことがわかりました。著名人で見ても、親鸞は89歳、一休は88歳、蓮如は84歳、法然は78歳まで生きています。和食を中心として食べている日本人の寿命は、医療レベルは他の先進国と同レベルであるにも関わらず、女性は世界1位、男性も世界4位です。これらの知見は、栄養が豊富でなくても、日本人が食べてきた発酵食品を中心とした質素な食事は病気を予防するために我々の祖先が長い時間をかけて最適化してきたと推測するのに十分に論理的な根拠となりえます。

近年、それをサポートする研究が続々と発表されつつあります。例えば麴に含まれる β -グルカン免疫細胞であるマクロファージの表面に存在するDectin-1に結合して活性化することが報告されています。また麴に含まれる、ガラクトースやマンノース、ガラクトフラノースなどの希少糖が腸内細菌のえさになり、腸内環境を改善することが考えられています。さらに、我々の研究や共同研究者である佐賀大学・永尾晃治教授、光武進准教授らの研究により、麴に含まれるグルコシルセラミドという物質に、腸管細胞の転写因子を通じて糖尿病を防ぐ効果があることが示唆する結果が得られています。

我々は現時点で、さまざまな病気のリスクに直面しています。こうした研究の成果を待たずとも、和食を中心として食べてきた日本人の寿命が世界でもトップレベルであることや、発酵食品を基盤とした質素な食生活をしてきた我々の先祖が天寿を全うしていることを考えれば、とりあえず健康のために麴を中心とした日本の発酵食品を「食べておく」のが、無難な選択だと考えます。

O-1 アントシアニン含有茶品種「サンルージュ」茶葉の消化酵素活性阻害に与える茶期の影響

¹⁾農研機構・野茶研

○白井 展也¹⁾、根角 厚司¹⁾

【目的】食生活の変化により、日本人は脂質含量が多い食事を摂取する機会が多くなった。また、近年の利便性の向上が生活活動を低下させ、摂取したカロリーを有用に利用出来ず、内臓脂肪型肥満や高脂血症などのメタボリックシンドロームに繋がる体型や疾患が多くなっている。昨年、新しく品種登録された「サンルージュ」の脂質上昇抑制作用およびリパーゼ活性阻害効果について当学会で報告し、「サンルージュ」は、従来品種「やぶきた」に比べて、脂質の吸収を抑える食品素材の一つとして有望であることを示した。今回は、「サンルージュ」の効率的な利用のために、「サンルージュ」の摘採時期が、脂質および糖の消化酵素活性に与える影響について検討した。また、活性の高いガラート型のカテキンとサンルージュ茶葉の消化酵素活性阻害との関連について検討した。

【方法】枕崎で4月、7月、8月に摘採された「サンルージュ」茶葉から、蒸留水で5℃8時間の条件で水抽出物を得た。得られた水抽出物は凍結乾燥後、蒸留水で再溶解し、ジクロロメタン、酢酸エチル、ブタノール、残渣の順に各画分を得、各画分のリパーゼおよび α グルコシダーゼ活性の阻害を測定した。抽出物のエピガロカテキンガラート(EGCG)およびエピカテキンガラート(ECG)割合は高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

【結果】各「サンルージュ」茶葉の水抽出物の回収率は、17.0、15.3、15.0%であった。水抽出物中のEGCGおよびECG重量割合は、7月、8月に摘採された「サンルージュ」茶葉で高かった。水抽出物のリパーゼおよび α グルコシダーゼ活性阻害は、7月、8月に摘採された茶葉で高かった。同濃度比較における、各画分のリパーゼおよび α グルコシダーゼ活性の阻害割合は、酢酸エチル画分で最も高く、水抽出物と同様に7月および8月に摘採された茶葉で高かった。酢酸エチル画分におけるEGCGおよびECGの重量割合は、7月および8月で高く、4月に摘採された茶葉で低かった。

【考察】これらのことから、「サンルージュ」の水抽出物のリパーゼおよび α グルコシダーゼ活性阻害は、7月および8月に摘採された茶葉で強く、その活性阻害には、一つとしてEGCGおよびECGが関与している可能性が示唆された。

O-2 野菜に含まれるフィトセラミド-1-リン酸の分布と消化

¹⁾徳島大・院医歯薬、²⁾安田女子大・薬

○木村 朱里 ¹⁾、伊藤 葵 ¹⁾、喜田 孝史 ¹⁾、松岡 久嗣 ¹⁾、徳村 彰 ²⁾、田中 保 ¹⁾

【目的】我々はキャベツ脂質に未知リン脂質の存在を認め、これを α ヒドロキシ脂肪酸を含有するフィトセラミド-1-リン酸(PC1P)と同定した。PC1Pは植物における代表的スフィンゴリン脂質のグリコシルイノシトールホスホセラミド(GIPC)がホスホリパーゼDタイプ酵素によって加水分解されることで生じていた[1]。キャベツは身近な野菜であり、我々は日常的にPC1Pを摂取していると考えられるが、食品ごとのセラミド-1-リン酸の存在量や消化吸收経路についてはほとんどわかっていない。本研究ではPC1Pの分布を調べるとともに、アルカリホスファターゼによる分解性について調べた。

【方法】植物組織をホモジナイズ後、Bligh-Dyer法により脂質を抽出し、TLCによりPC1Pを単離した。これをモリブデンブルー/マラカイトグリーン法により定量した。単離したPC1Pにアルカリホスファターゼを反応させ、その生成物をTLCで分離し、プリムリン/UVにて発色させた。発色強度よりデジタルイメージングによって定量した。またその構造をMALDI-TOF-MSによる質量分析によって解析した。

【結果・考察・結論】種々の植物(生)をホモジネートとし、含まれるPC1Pを調べた結果、キャベツには60nmol/g、大根には30nmol/g、シロイヌナズナでは26nmol/gであるのに対し、人参やごぼう等にはほとんど含まれていなかったが、緑豆もやしでは2.6nmol/gと微量に存在していた。さらに、部位別に見てみると、PC1Pは植物の若い部位に存在する傾向があり、キャベツなら外側よりも内側の葉や根、緑豆ならば、もやしのような活発に成長する組織で多く見られた。またPC1PはアルカリホスファターゼによってPhyto型セラミド(PCer)への変換を受けることが確認された。以上より、経口摂取されたPC1Pは、脱リン酸化された後、セラミドの消化系によって分解され、吸収されると考えられた。

[1] T.Tanaka, et al. FEBS J., 280, 3797-3809 (2013)

O-3 アケビ種子油主成分 DAGA の消化・吸収機構の解析

1) 聖霊女子短大・生活文化科、2)秋田大・教育文化・生活科学

○鈴木 景子¹⁾、丹羽 麻里那²⁾、池本 敦²⁾

【目的】 アケビ種子から搾ったアケビ油は、かつて秋田で食べられていた伝統的食用油である。アケビ種子油の主成分は 1,2-diacylglycerol-3-acetate (DAGA) であり、トリアシルグリセロール(TG)を主成分とする通常の食用油と比較して体に脂肪がつきにくく太りにくい、健康志向の食用油として非常に有効であることが示されている。本研究では、DAGA と TG の消化・吸収効率の比較をヒト結腸ガン由来 Caco-2 細胞株を用いた腸管吸収モデルで解析したので報告する。

【方法】 Caco-2 細胞を用いて、脂質の消化・吸収過程を測定する実験系を確立した。3 μ m のポアサイズのフィルター上に細胞を培養し、カップの底に埋め込んで腸管腔側 (Apical, A) と基底膜側 (Basolateral, B) の培地が区別できる装置を用いた。A に Caco-2 細胞を播種し、2 日間培養して細胞がコンフルエントになった後に 5 mM Na Butyrate を添加し、小腸上皮細胞へ分化誘導した。さらに 4 日後油脂 (DAGA、TG) 及び胆汁リパーゼを調製して A に添加し 2 日間培養した。その後、A、B の培地をそれぞれ回収し、脂質成分を分析した。

【結果】 A の培地に TG を添加した場合と比較して、DAGA を添加した場合は、リパーゼにより生成する遊離脂肪酸 (FFA) の量が顕著に低かった。生成した FFA は細胞に取り込まれ、細胞内で TG に再合成された後、リポタンパク質に組み込まれて B に分泌される。この分泌される TG 量は、A に TG を添加した場合と比較して、DAGA を添加した場合は顕著に低い値を示した。TG、DAGA どちらも時間依存的及び添加油脂の用量依存的に B に分泌される TG 量は増加したが、TG 添加時と比較して DAGA 添加時では顕著に低かった。

【考察・結論】 DAGA はリパーゼにより消化されにくく、吸収後に小腸上皮細胞から分泌される TG 量も低くなることが培養細胞系で示された。本研究より、アケビ種子油の主成分である DAGA の栄養学的特性の一端が示され、通常の食用油主成分の TG と比較して、消化・吸収効率が低く、肥満予防に有効であることが明らかとなった。

O-4 エライジン酸は TLR-4 情報伝達系を介してアディポネクチン発現を抑制する

1)人間総合科学大学・健、2)聖徳大学・栄養

○岩崎 有希¹⁾、白石 弘美¹⁾、横山 嘉子²⁾、加納 和孝²⁾

【目的】近年、工業的硬化油製造あるいは油脂を用いた調理の過程でトランス脂肪酸(TFA)、特にエライジン酸(EA)が生じ、その過剰摂取が、動脈硬化、心血管疾患、メタリックシンドローム発症のリスクを高めることが報告された。他方、抗動脈硬化タンパク質とも呼ばれるアディポネクチンは、健常人では血中に高濃度で存在し、肥満により発現・分泌が低下し動脈硬化を惹き起こすとされる。しかしながら、TFAとアディポネクチンの関連性について、これまで詳細な解析はなされていない。本研究では、EAのアディポネクチン mRNA 発現に及ぼす影響について検討を行った。

【方法】ヒト乳癌由来 YMB-1-E 細胞を 5% FBS 存在下で培養し、EA あるいは種々の阻害剤を添加した。アディポネクチン、腫瘍壊死因子(TNF)- α mRNA 発現量は、リアルタイム PCR 法により測定した。

【結果】EA 添加によりアディポネクチン mRNA 発現は有意に減少した。また、EA 添加により TNF- α mRNA 発現は増加した。TNF- α たんぱく質添加によりアディポネクチン mRNA 発現の減少が認められた。レナリドマイドやエタネルセプトを用いた阻害実験、及び TNF- α siRNA 導入細胞では、EA によるアディポネクチン mRNA 発現抑制は解除された。このことは EA を添加した YMB-1-E 細胞では、TNF- α がアディポネクチン産生を抑制していることを示すものと考えられる。さらに EA がどのような経路を経て TNF- α 発現を亢進しているのかを検討した。その結果、Toll 様受容体(TLR)-4 の阻害剤である VIPER あるいは TAK-242 の添加により、EA 存在下で増加した TNF- α mRNA 発現は抑制されること、またサリドマイドの添加によっても TNF- α 発現は抑制されることから、EA は TLR-4/NF- κ B 情報伝達経路を介して TNF- α 産生を亢進していることが明らかとなった。

【考察】本研究では EA が TLR-4/NF- κ B 情報伝達経路を介して、炎症性サイトカイン TNF- α 発現を亢進し、アディポネクチンの発現を抑制することを初めて明らかにした。EA と同じ炭素数を持つオレイン酸、バクセン酸ではこのような作用は認められなかった。このことは TLR-4 情報伝達系を制御することにより、TFA による動脈硬化、心血管障害の発症を制御できる可能性を示すものである。

O-5 18:1 トランス脂肪酸は大腿骨近位部骨折と関連？

¹⁾富山大・医、²⁾金沢大・環日本海域環境研究センター、³⁾金沢大・医薬保健学域、⁴⁾東京医科歯科大・教養部、⁵⁾富山大・和漢医薬学総合研究所、⁶⁾富山城南温泉第二病院
浜崎 景¹⁾、鈴木 信雄²⁾、北村 敬一郎³⁾、服部 淳彦⁴⁾、
長澤 哲郎⁵⁾、糸村 美保⁶⁾、○浜崎 智仁⁶⁾

【目的】日本人は乳製品の摂取が欧米人より少なくCaの摂取量も遙かに少ないが、大腿骨近位部骨折(Hip fracture, HF)頻度はむしろ少ない。Caの摂取量の多い人では動物タンパクの摂取も多く、酸性アミノ酸の処理のためにCaが動員され、Ca不足になるとの説がある(Caパラドックス)。ところがこの仮説によるCaの消費は1日25mg程度であり、骨折の説明とはなり得ない。そこで、乳製品に多く含まれるトランス脂肪酸(TFA)でHFの増加が説明できるかを検証した。

【方法】ヨーロッパ各国のTFAの摂取量とHFの発生頻度を調べた。TFAは、まだその規制が強くなかった頃のもので、一カ所の研究所で食品中の脂肪酸を測定した研究(TRANSFAIR Study. Eur J Clin Nutr. 1999)を利用した。HFはTFAの報告とほぼ同時期のものを利用した(Kanis JA et al. J Bone Miner Res. 2002)。次に、TFAが骨芽細胞を抑制するかをキンギョのウロコ(組織学的に膜性骨と類似)を用いて測定した。ウロコに、以下の脂肪酸を加え24-48時間培養し、骨芽細胞の活性をそのマーカーであるアルカリフォスファターゼ(ALP)活性で調べた；使用した脂肪酸は、エライジン酸 t 18:1n-9(水素添加油脂に多い)、バクセン酸 t 18:1n-7(乳製品に多い)、オレイン酸 cis18:1n-9、および cis バクセン酸 cis18:1n-7 である。

【結果】ヨーロッパ13カ国(男性)と12カ国(女性)での総 t 18:1 の摂取量とHF発症率には正の相関があった。男性で $r=0.55$ ($p=0.05$)、女性で $r=0.62$ ($p=0.03$)。cis型脂肪酸の添加はALPに影響を与えなかったが、バクセン酸(48時間培養)とエライジン酸(24時間培養)は $1 \mu\text{mol/L}$ の濃度で20%以上抑制した。(いずれも有意で用量依存性あり)。さらにバクセン酸は $10 \mu\text{mol/L}$ で48時間培養すると、タイプ1コラーゲンとオステオカルシンのmRNAとともに50%近く抑制した。

【結論】Caパラドックスはバクセン酸で説明できる可能性が高い。t 18:1の摂取はトランスの位置に関わらず少ない方が安全なようだ。

O-6 加齢ラットにおける n-3 系脂肪酸による空間認知機能改善効果と脳内多価不飽和脂肪酸代謝物との関連性

¹⁾島根大・医、²⁾理化研

○橋本 道男¹⁾、片倉 賢紀¹⁾、田邊 洋子¹⁾、Abdullah Al Mamun¹⁾、
有田 誠²⁾、紫藤 治¹⁾

【目的】レゾルビンやプロテクチン D1 などの n-3 系脂肪酸代謝物による強い抗炎症作用が見出されて以来、これら脂質メディエーターの多岐にわたる機能性が明らかにされつつある。我々は、加齢ラットを用いて、n-3 系脂肪酸による空間認知機能改善効果と脳内多価不飽和脂肪酸代謝物との関連性を検討した。

【方法】2世代にわたり魚粉抜き飼料(F1®: 船橋ファーム)で飼育した70週齢の老齢Wistar系雄ラット28匹を、コントロール群(n=9、5%アラビアゴム溶液経口投与)、エイコサペンタエン酸(EPA)群(n=10、EPA300mg/kg/day 経口投与)、ならびに TAK-085 群(n=9、467 mg/g EPA と 365mg/g ドコサペンタエン酸(DHA)を含む混合剤 TAK-085 を 300mg/kg/day 経口投与)の3群にわけて検討を行った。投与期間は17週間。空間認知機能は8走路放射状迷路法で評価し、脂肪酸はガスクロマト法、過酸化脂質はTBARS法、脂質メディエーターはLC-ESI-MS-MS法をそれぞれ用いて測定した。

【結果と考察】コントロール群にくらべて、1) 長期記憶の指標である参照記憶エラー数は EPA 群では有意な低下が認められなかったが、TAK-085 群では有意に低下し、2) 血漿の EPA・DHA は EPA 群と TAK-085 群ともに増加し、アラキドン酸(AA)は低下し、3) TAK-085 群では大脳皮質・海馬の DHA 量が増加し、AA は低下し、過酸化脂質は低下し、4) TAK-085 群では大脳皮質の DHA 代謝物である 7-、10- と 17-HDoHE、PD1、RvD1、RvD2 と RPA 代謝物である 5-HETE が有意に増加し、一方、AA 代謝物である PGE2、PGD2、PGF2a が低下した。参照記憶エラー数と大脳皮質で低下した AA 代謝物の PGD2 との間には正の相関が、増加した DHA 代謝物の 7-と 17-HDoHE、PD1、RvD2 との間には負の相関が認められた。また、大脳皮質の過酸化脂質と低下した AA 代謝物の PGE2 との間には正の相関が、増加した DHA 代謝物の PD1 との間には負の相関が認められた。

【結論】大脳皮質・海馬の DHA 代謝物は、EPA・DHA 混合剤による加齢ラットの認知機能向上効果に関与することが示唆された。

O-7 マウス脳機能における各種必須脂肪酸の働きとその相互作用

1) 麻布大学大学院 環境保健学研究科、2) 麻布大学 生命・環境科学部、

3) イリノイ大学 食品栄養学部、4) DSM Nutritional Products, USA

○畑中 えりさ¹⁾、原馬 明子²⁾、小西 良子¹⁾、中村 学³⁾、Salem Norman⁴⁾、守口 徹²⁾

【緒言】生体内における各種必須脂肪酸の役割を検討するために、脂肪酸の代謝酵素の1つである $\Delta 6$ 不飽和化酵素を欠損させた(D6D KO)マウスを用いて研究を行っている。第23回大会では、D6D KOマウスの成長期において、アラキドン酸(ARA)とドコサヘキサエン酸(DHA)の両方の摂取が、身体や情動の成長・発達に有効であることを報告した。本研究では、さらにエイコサペンタエン酸(EPA)を加えて、成長期における脳機能への各種脂肪酸の相互作用について検討した。

【方法】リノール酸(LA)と α リノレン酸(ALA)を含んだ人工乳(Cont)と、Cont乳にARA、DHA、EPAの各脂肪酸、ならびにARA+DHA、ARA+EPAをそれぞれ0.2%ずつ添加した6種類の人工乳を用いて、D6D KO雄性マウスの生後2日齢から3週齢まで人工飼育した。対照群としては、通常マウス(WT)をCont乳で同様に人工飼育した。離乳後は、人工乳と同様の脂肪酸を添加した精製飼料を自由摂取させた。9週齢時からモリス水迷路試験などの行動試験を実施した後に脳の各部位の脂肪酸組成を測定した。

【結果】Cont群は、WT群に対して、離乳後から顕著な体重上昇の抑制を示した。また、人工乳にARAを含んでいないDHA群とEPA群は、6週齢以降、徐々に体重の上昇量が低下した。一方、ARAを含んだARA群とARA+DHA群、ARA+EPA群はWT群と同等の体重推移を示した。モリス水迷路試験の学習試行では、人工乳にDHAを含んだDHA群とARA+DHA群はWT群と同様の回避潜時(プラットホームへの到達時間)を示したが、DHAを含んでいないCont群、ARA群、EPA群、ARA+EPA群は程度の差はあるものの、WT群よりもプラットホームへの到達に時間を要した。また、試験試行ではWT群、DHA群、ARA+DHA群だけでなく、DHAを含んでいないARA+EPA群にも、良好なプラットホーム位置の記憶保持が確認された。

【考察】身体形成には、ARAだけでなく、EPAやDHAも弱いながらも有効であったこと、記憶・学習能にはDHAの効果は顕著であったが、EPAはARAとの相互作用により有効性を示したことから、心身の形成・発達においてARAやEPA、DHAの相互のバランスが重要となることが考えられた。

O-8 骨格筋における中鎖脂肪酸誘発性のミトコンドリア関連タンパク質合成

1) 金沢大学先端科学イノベーション推進機構、2) Johns Hopkins University、
3) 金沢大学人間科学系
○石澤 里枝¹⁾、山田 達也²⁾、Hamidie Ronald³⁾、増田 和実³⁾

【緒言】長鎖脂肪酸(LCFAs: long chain fatty acids)はPPARs(peroxisome proliferator-activated receptors)のリガンドとして作用して、骨格筋のミトコンドリア関連遺伝子を発現させる。中鎖脂肪酸(MCFA: medium chain fatty acids)もLCFAと同様に骨格筋に取り込まれる基質であるが、MCFAによるミトコンドリア関連遺伝子発現についてはこれまで明らかとなっていない。そこで本研究では、MCFAはPPARs経路を介して骨格筋のミトコンドリア関連遺伝子を発現させるという仮説を立て、MCFAによる骨格筋のミトコンドリアの変化をタンパク質レベルで検証した。

【方法】(実験Ⅰ)4週間にわたりラットにMCFA脂質食を摂餌させた後、骨格筋のクエン酸合成酵素活性を検出した。(実験Ⅱ)マウス由来筋芽細胞C2C12を用いて、50~1000 μ M MCFA(オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸)、 β ヒドロキシ酪酸(β OHB)を添加した。24時間の添加後、Western blot法を用いてCOX-IVおよびVDACタンパク質を検出した。(実験Ⅲ)TR-FRET(time-resolved fluorescence resonance energy transfer)法を用いてPPARsとMCFAおよび β OHBの結合を評価した。

【結果】実験Ⅰより、普通食と比較してMCFA脂質食はラット骨格筋のクエン酸合成酵素活性を有意に亢進させることを示した。実験Ⅱではデカン酸と β OHBがCOX-IVおよびVDACタンパク質を増加させる基質であることを確認した。実験Ⅲより、MCFAと β OHBはPPAR α およびPPAR δ に対して極めて低い親和性を示すことを示した。

【考察】以上の結果から、3種のMCFAのうちデカン酸のみとMCFAの代謝産物 β OHBがPPARs非依存的に骨格筋のミトコンドリア関連タンパク質を増加させることを示唆した。本研究ではMCFAによるミトコンドリア遺伝子発現機序を特定するには至らなかったものの、脂肪酸鎖長の違いによって遺伝子発現機序が異なる可能性を示した。【結論】本研究は、デカン酸とケトン体が骨格筋のミトコンドリア関連タンパク質の合成を促すシグナル分子として作用することを示唆する。

O-9 SHRSP5/Dmcr を用いた食餌性肝線維化への脂質コントロールの有効性の評価

¹⁾金城学院大・生活環境、²⁾藤田保健衛生大・医、³⁾中部大・生命健康

○玉田 葉月 ¹⁾、内藤 久雄 ²⁾、北森 一哉 ¹⁾、那須 民江 ³⁾

【目的】我々はこれまでに、高脂肪・高コレステロール(high -fat and -cholesterol: HFC)飼料の摂取により、肝臓への脂肪沈着、小葉内炎症、線維化に進展するモデル動物 SHRSP5/Dmcr を開発した。本研究においてはこの動物を用いて、食餌により惹起された線維化を伴う脂肪性肝炎に対する脂質コントロールを主体とした食事介入の有効性に関して、特に線維化に焦点を当てて評価・分析を行うことを目的とした。

【方法】10 週齢雄 SHRSP5/Dmcr を 3 群に分け、普通(control)飼料を与える群(control 群)、HFC 飼料を与える群(HFC 群)、一定期間 HFC 飼料を与えた後、食事介入として control 飼料に切り替えて飼育を行う群(HFC/control 群)とした(n=6)。

【結果・考察】HFC 群では 8 週間の HFC 飼料の摂取により、血中総コレステロール(TC)値、AST 値、ALT 値の著しい上昇が認められたが、HFC/control 群でそれらは統計学的に有意に改善した。しかし、TC 値および ALT 値は control 群と同程度までは回復しなかった。また、HFC 群では特に肝辺縁部で顕著な線維化が観察されたが、その後 6 週間の食事介入を行った HFC/control 群において、その所見に明らかな改善は認められず、EVG 染色を施して定量した線維化面積も HFC 群と比較して有意な差は検出されなかった。しかし、HFC 群で著しく増加した TGF- β 1 および α SMA のタンパク発現は control 群と同程度まで低下しており、HFC 飼料を継続的に 14 週間摂取した群と比較して線維化面積が抑制される傾向にあった。また、HFC 群では多くの CD68 陽性細胞が肝実質全体に散在していたが、HFC/control 群においては線維化部分に局限的であった。SHRSP5/Dmcr における線維化を伴う脂肪性肝炎に対する脂質コントロールを主体とした食事介入は、すでに形成された線維化を除去することはなかったが、線維化に関与するシグナル伝達を下方制御することで線維化進展を抑制するという可能性が示された。これにより、線維化の進展が認められた以降であっても食事介入を行う意義があることが示された。また、血液検査データが改善しても、肝組織においては線維沈着や CD68 陽性細胞が残留しており、さらなる治療の必要性が示された。

O-10 完全水素添加処理した菜種油を摂取することによる SHRSP 病態改善作用

¹⁾岐阜薬大、²⁾金城大薬、³⁾食品薬品安全センター

○永田 翔子¹⁾、立松 憲次郎¹⁾、斉藤 義明³⁾、大原 直樹²⁾

【目的】菜種油(Can)をはじめとするいくつかの食用油を摂取した脳卒中易発症性高血圧ラット(SHRSP)は、大豆油(Soy)を摂取したラットと比べて、その寿命が著しく短縮する。一方、菜種油に完全水素添加処理した油脂(FHCO)を摂取させると、SHRSP で認められる病態が改善される。今回は、FHCO による病態改善作用がどのような機構で起こるかを推察するために、臓器中の脂肪酸組成、遺伝子発現並びに病理組織解析を検討した。

【方法】雄性 SHRSP、4 週齢のものを 36 匹用意し、これを 3 群に分けた。これらに普通飼料 CE-2 に各油脂(Can、大豆油 Soy、FHCO)を重量比で 10%になるよう混合したものを実験飼料とし、実験期間中に自由摂取させた。食塩水による負荷は行わなかった。実験開始より 7 週間後と 12 週間後に、各群 6 匹ずつサクリファイスし、臓器をそれぞれの用途に調整して、脂肪酸組成はガスクロマトグラフィーで、遺伝子発現はリアルタイム RT-PCR 法で、病理組織解析はヘマトキシリン・エオジン染色を用いて行った。

【結果】血清並びに肝臓中の脂肪酸組成は、どの群においてもおおそ実験飼料を反映した。また、組織中の脂肪酸の総量も FHCO 群が最も低い値を示した。肝臓中の HMG-CoA reductase 発現は、FHCO 群は Soy 群と比べて著しく減少していたが、同様の発現減少は Can 群でも観察された。組織解析では Can 群において脳出血、腎障害、脾臓における髄外造血が観察された。一方、Soy 群でも数例観察されたこれらの有害事象は FHCO 群では観察されなかった。

【考察】FHCO 摂取により SHRSP は体重減少、摂食量増加、血圧上昇抑制、致死性脳卒中の予防などの病態改善作用が観察される。今回の結果では、高血圧や脳卒中の原因となる腎障害や脾臓の異常造血が FHCO 摂取により抑えられており、これらが致死性脳卒中予防の要因と考えられる。一方、遺伝子発現の結果から、寿命短縮と病態形成抑制は一部が同じ機構で起こる可能性があり、より詳細な検討が求められる。

【結論】FHCO を摂取した SHRSP は、脂質代謝酵素発現を変化させ、Can 摂取で認められる腎障害や脾臓の異常造血を抑えることが観察された。

O-11 SHRSP のステロイドホルモン代謝に関わるいくつかの酵素の mRNA 発現に対するカノーラ油摂取の影響

¹⁾金城学院大・薬、²⁾北里大・医療衛生、³⁾岐阜薬大・薬、⁴⁾愛知学院大・歯

○西川 真衣¹⁾、高木 彩菜¹⁾、寺町 仁那¹⁾、内藤 由紀子²⁾、立松 憲次郎³⁾、宮澤 大介¹⁾、
橋本 洋子⁴⁾、山村 彩¹⁾、大西 浩之¹⁾、大原 直樹¹⁾、奥山 治美¹⁾

【目的】雄性脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHRSP)に食餌中脂肪源としてカノーラ油を与えると、背景病態が増悪して生存日数が短縮する(対照は大豆油摂取群)。カノーラ油摂取は血漿中テストステロン濃度を下げ、アルドステロン濃度を上げることから、本研究では、SHRSP 精巢のステロイド産生急性調節タンパク質(StAR)、コレステロール側鎖切断酵素(CYP11a)、17 α ヒドロキシラーゼ、17,20 リアーゼ(CYP17)および 3 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ、副腎の StAR、CYP11a、CYP11b2 の mRNA 発現について検討し、ステロイドホルモン代謝への影響を知る一助とすることを目的とした。

【方法】雄 SHRSP(Izm/SLC、5 週齢)に、脂肪を含まない AIN-93 組成の飼料に 10w/w% 大豆油(対照群)または 10w/w% カノーラ油を加えた飼料を与え 8 週間飼育した。これらの動物の精巢および副腎組織から totalRNA を抽出し、TaqMan Assays を用いてリアルタイム PCR を行った。

【結果】カノーラ油摂取群では精巢の StAR、CYP11a、CYP17 および 3 β HSD の mRNA 発現が抑制された。副腎では StAR および CYP11a の mRNA 発現が増大傾向にあったが、CYP11b2 mRNA は有意に増大した。

【考察および結論】LC-MS によるステロイドホルモンの測定結果とあわせると、ステロイド代謝に対するカノーラ油摂取の影響が精巢と副腎では異なっており、精巢ではコレステロール取り込みから抑制が見られる。精巢はカノーラ油の毒作用の標的と考えられる。副腎ではコレステロール取り込みからプレグネノロンの生成、糖質コルチコイドの産生系には少なくとも抑制は認められない。副腎における CYP11b2 の mRNA 発現促進と血漿中アルドステロン濃度の上昇から、テストステロンがアルドステロン産生を制御している可能性が示唆された。

利益相反はなし。(文科省科研費 26350133)

P-1 魚油摂取がⅡ型糖尿病モデルラットの脂肪蓄積に及ぼす影響

¹⁾千葉県立保健医療大・栄養
○細山田 康恵¹⁾、山田 正子¹⁾

【目的】生活習慣病や糖尿病の最大の原因は肥満であり、肥大脂肪細胞からレジスチンや遊離脂肪酸が過剰に分泌されること、高脂肪食による肥満などの環境因子により、血中アディポネクチンの欠乏が惹起され、インスリン抵抗性の原因になっていることが知られている。今回、Ⅱ型糖尿病モデルラット♂ZDF-Leprfa/CrlCrljにn-3系脂肪酸を多く含む魚油を投与し、内臓脂肪重量や遊離脂肪酸への影響を調べることを目的とした。

【方法】5週齢♂ZDF-Leprfa/CrlCrljを用いて、4週間実験飼料を投与した。実験飼料には、AIN-93組成に準じた基礎飼料に、10%油脂区分を設け、コレステロール0.5%とコラー酸ナトリウム0.25%添加し、高コレステロール食とした。油脂は、対照群を大豆油、実験群を魚油として、エイコサペンタエン酸濃縮油(EPA)とドコサヘキサエン酸濃縮油(DHA)を設けた。実験投与終了後、体重増加量、飼料摂取量、肝臓重量、後腹壁脂肪重量、睪丸周辺脂肪重量、血清および肝臓脂質濃度、インスリン、グルカゴンなどの測定を行った。

【結果】総飼料摂取量、肝臓、腎臓重量に差はなかった。体重増加量は、EPA群、DHA群で対照群より有意($p<0.05$)に低値を示した。後腹壁脂肪重量と睪丸周辺脂肪重量は、EPA群、DHA群で対照群より有意($p<0.05$)に低値を示した。遊離脂肪酸は、EPA群、DHA群で対照群より有意($p<0.05$)に低値を示した。血糖、インスリンは、群間における差はなかった。グルカゴンは、EPA、DHA群で対照群より有意($p<0.05$)に高値を示した。

【考察】後腹壁脂肪重量と睪丸周辺脂肪重量が、EPA群とDHA群で対照群より有意に低値を示したのは、n-3系の脂肪蓄積抑制効果が現われたと考える。遊離脂肪酸が、EPA群とDHA群で対照群より低値を示したのは、体内の脂肪蓄積が減少し、内臓の脂肪細胞から遊離脂肪酸の放出が低下したと考える。

【結論】Ⅱ型糖尿病モデルラットに魚油を投与した際、体内の脂肪蓄積抑制効果があることが明らかとなった。また、遊離脂肪酸が低下したことから、インスリン抵抗性の改善が期待される。

P-2 脂質過剰食における動物性と植物性たんぱく質がラットの の輪回し行動に及ぼす影響

¹⁾鹿児島純心女子大 看栄

○坂井 恵子 ¹⁾、福重 琴子 ¹⁾、中尾 礼奈 ¹⁾

【目的】脂質過剰食(HFD)のとき、たんぱく質源としての動物性と植物性たんぱく質の違いがラットの自発的な輪回し行動に及ぼす影響について標準食と比較し、脂質とたんぱく質のそれぞれの質の面からラットの行動特性の検討を行った。

【方法】Sprague-Dawley 系雌ラットの 4 週齢を無作為に各食餌群に分け、実験飼料で飼育を行った。実験飼料は標準食(Normal)と HFD に分け、それぞれにたんぱく質としてカゼインと大豆たんぱく質群とに分けた。さらに、各たんぱく質群の脂質としてオリーブ油またはエゴマ油を使用した。その他の餌の成分は各群とも同じで行った。糖質・たんぱく質・脂質のエネルギー%は標準食では 58%, 19%, 23%であり、HFD では 26%, 29%, 45%であった。実験飼料はエネルギー量を各群とも同じにして毎日与え、翌日残量を測り、摂取量を記録した。行動実験は、ラット用回転式運動測定装置を用いた。ラットは実験飼料摂取後 2 週目より実験終了時まで週 1 回 5 分間の輪回し行動の観察を行った。尚、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われた。

【結果】自発的な輪回し行動では、たんぱく質としてカゼインを使用した場合、オリーブ油のときは標準食の方が HFD より回転数は多かった。対照的にエゴマ油のときは HFD の方が標準食より有意に多かった。一方、大豆たんぱく質の場合、オリーブ油のときは標準食と HFD は差がみられなかった。エゴマ油の時は HFD の方が標準食より多いのが認められた。体重増加量は大豆たんぱく質の方がカゼインに比べて低いのが認められた。

【考察】輪回し行動の場合、動物性および植物性たんぱく質や脂質の質が行動量の違いを生じることが明らかとなり、摂取する目的に応じて考慮すれば効果的になる可能性が示唆された。

【結論】HFD の時は、大豆たんぱく質の方がカゼインより自発的運動量が高くなった。

P-3 エゴマ醤油の製品開発

1) 島根県立大学出雲キャンパス、2) 島根大学医学部環境生理学、3) 川中醤油
○山下 一也¹⁾、橋本 道男²⁾、片倉 賢紀²⁾、田邊 洋子²⁾、川中 康三³⁾、山下 基彦³⁾、
菊本 俊佑³⁾

【目的】 島根県邑智郡川本町では 2002 年からシソ科の一年草「エゴマ」が栽培され、全国でも有数のエゴマの産地になりつつある。また、エゴマには健康に良いとされている α リノレン酸が多量に含まれていることがわかり、その健康効果に現在注目が集まっている。一方、日本の食卓には欠かせない、最も身近な調味料とも言える醤油は、全国に 1,400 にも及ぶ醤油蔵において独自の商品が販売されている。今回、健康効果がうたわれるエゴマ油を日本独自の発酵食品である醤油と混ぜてエゴマ醤油を作成した。

【方法】 現在までにエゴマ醤油として既に売り出されている A,B の 2 種類のエゴマ醤油、今回、乳化剤を使用して開発した C のエゴマ醤油の 3 種類の脂肪酸分析を比較検討した。

【結果】 A では α リノレン酸 0.723 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、B では α リノレン酸 0.457 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、A,B ともに、従来のエゴマ醤油の製法では、エゴマ種子の搾りかすを原料にしており、このような低値であると考えられた。一方 C では、大豆などを原料にした醤油にエゴマ油を 10% 及び 35% を加えて乳化して充填させる方法にてエゴマ醤油を開発した。C においては、 α リノレン酸は、10%エゴマ油では 2052.649 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、35%エゴマ油では 7948.908 と A,B のエゴマ醤油に比して、 α リノレン酸が非常に高濃度であった。

【考察】 エゴマ醤油については、大豆などの醤油ではないという形でわが国でも特許がとられて開発されている。しかし、これらの製法では、いずれも熱処理を行っているため、血中 α リノレン酸などのエゴマ油の良い効果というものは考えられないと思われる。そこで、今回、乳化剤を用いての製法を取り入れ、 α リノレン酸を含んだエゴマ醤油の開発を行った。従来のエゴマ醤油と比較したところ、 α リノレン酸を高濃度に含むエゴマ醤油を作成できた。今後、官能試験などでさらに至適濃度を決め、製品化していく予定である。

【結論】 乳化剤の使用で従来のエゴマ醤油にはない高濃度の α リノレン酸を含むエゴマ醤油を開発した。

P-4 島根県隠岐在住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

¹⁾島根大・医・環境生理、²⁾島根大・医・内科第三、³⁾島根大・医・病態病理、⁴⁾島根大・疾病予知予防研究拠点

○片倉 賢紀¹⁾、橋本 道男¹⁾、田邊 洋子¹⁾、山口 修平²⁾⁴⁾、並河 徹³⁾⁴⁾、塩飽 邦憲⁴⁾、紫藤 治¹⁾

【目的】超高齢化社会を健康で豊かにするためにうつ病、認知症の予防ならびに ADL 低下を抑制することは重要である。高齢者では身体的な適応力の低下に伴い、抑うつ傾向、やる気低下が生じる。これらの症状はその後にうつ病や認知症の発症ならびに ADL 低下につながると考えられている。我々は食生活、特に脂肪酸の摂取と精神神経疾患との因果関係を検討してきた。本研究では健康高齢者の抑うつややる気低下と脂質栄養摂取との関係を検討した。

【方法】2014 年に島根大学疾病予知予防研究拠点により行われた島根県隠岐の島調査 657 名(男性 223 名、年齢 72.09 ± 7.87 歳;女性 434 名、年齢 72.83 ± 7.63 歳、 $P = 0.246$)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、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、統計解析を行った。対象者を赤血球膜脂肪酸レベルに従い四分位に区分した。二群間の比較には、Mann-Whitney U 検定を用いた。各赤血球膜脂肪酸、青魚の摂取頻度の四等分位群における傾向性は Jonckheere-Terpstra 検定により評価した。 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】SDS 値とやる気スコアは男女ともに正常範囲内で、男女間で有意差はなかった。年齢を交絡因子として偏相関分析を行った結果、SDS スコアとステアリン酸、 $n-6/n-3$ 比との間に正の相関関係を一方、赤血球膜脂肪酸の不飽和度、ドコサヘキサエン酸(DHA)、オレイン酸/ステアリン酸比は、SDS スコアとの間に負の相関関係を認めた。赤血球膜 DHA レベルが高くなるにつれ SDS スコアは低下し、DPA $n-3$ レベルが高くなるにつれやる気スコアは低下した。青魚の摂取頻度の増加により赤血球膜のリノール酸、アラキドン酸、 $n-6/n-3$ 比は減少し、EPA、DPA $n-3$ 、DHA は増加した。青魚の摂取頻度が増加するほどやる気スコアは低下した。

【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やる気を向上させる可能性が示唆された。

P-5 妊娠前期における抑うつ症状と血中 $\omega 3$ 系多価不飽和脂肪酸に関するケース・コントロール研究

¹⁾富山大・医、²⁾麻布大・生命・環境科学部

○浜崎 景¹⁾、原馬 明子²⁾、大高 祐輝²⁾、守口 徹²⁾、稲寺 秀邦¹⁾

【目的】妊娠期間中は多量の $\omega 3$ 系多価不飽和脂肪酸(PUFA)が胎児形成に必要とされている。妊娠期あるいは産後うつは、 $\omega 3$ 系PUFAの不足が一つの要因になっている可能性が報告されているが、過去の介入試験や疫学調査からは一致した見解は得られていない。また妊娠前期における調査は今までに報告されておらず、今回妊娠前期の抑うつ症状と血中 $\omega 3$ 系PUFAとの関連を調査したので報告する。

【方法】データセットは、環境省の「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」の富山ユニットセンターで実施した追加調査「血中脂肪酸組成と母子の健康に関する調査」を使用した。抑うつ尺度としてはKessler Psychological Distress Scale (K6)を使用し、9点以上を抑うつ“有り”とした($n=283$)。さらに9点未満で、年齢・最終学歴・世帯収入でマッチさせた283名を対照として、ケース・コントロール研究を行った。血清脂肪酸はガスクロマトグラフィーにて測定し、抑うつ症状のオッズ比はロジスティック回帰分析にて解析した。

【結果】参加者の背景として、ほとんどの項目において両群で有意差はなかったが、抑うつ症状有り群で“つわり”を有するものが多かった。PUFAの比較では、抑うつ症状有り群で、エイコサペンタエン酸(EPA)とドコサペンタエン酸(DPA ($n-3$)))が有意に低かった。“つわり”を含む様々な共変量で補正した結果、EPAとDPA($n-3$)で、最低四分位に比し最高四分位で有意にオッズ比が低く、またドコサヘキサエン酸(DHA)では、最低四分位に比し第3四分位で有意にオッズ比が低かった。さらに傾向検定においては、EPAおよびDPA ($n-3$)で有意な逆相関関係が認められた。

【考察】妊娠前期における抑うつ症状と血中 $\omega 3$ 系PUFAに関する調査は初めてであり、血中 $\omega 3$ 系PUFAが低いほど抑うつ症状を有するリスクが増加することが示唆された。抑うつ症状は“つわり”と関連があったが、“つわり”を共変量として補正してもなお、抑うつ症状と血中 $\omega 3$ 系PUFAとの有意な関連が認められた。先行研究(介入試験のメタ解析)より、うつ症状に対してはDHAよりEPAの方が効果があることが報告されており、今回の結果と合致していた。今後はさらに産後うつ等も含めて時期を変えて調査を継続していく。

P-6 市販されているツナ缶とその脂肪酸組成について

¹⁾麻布大学 生命・環境科学部

○脇中 奈津子 ¹⁾、竹田 真実 ¹⁾、原馬 明子 ¹⁾、守口 徹 ¹⁾

【緒言】魚介類に含まれる DHA や EPA は n-3 系必須脂肪酸であり、食事からの摂取が重要である。我が国は、これまで魚食を中心とした食生活を営んできたが、近年、若者世代に限らず全ての年齢層において魚離れが社会問題となっている。手軽に利用できる魚食材のひとつとしてツナ缶があるが、これには、n-6 系脂肪酸を多く含む植物油が多く用いられているため、n-3 系脂肪酸とのバランスの変動が憂慮される。そこで本研究では、家庭で繁用されている「ツナ缶(ツナ油漬け)」を魚種別、油別に選出し、通常の調理に合わせて、缶全内容物、または可食部と油部に分け脂肪酸分析を行った。

【方法】数社の通販サイトのツナ缶の販売上位のべ 300 種類から、大豆油漬けの魚缶 3 種(まぐろ、きはだ、びんちょう)、びんちょう缶詰の油漬け 4 種(大豆油、綿実油、オリーブ油、紅花油)を選抜した。缶詰は全内容物、または通常の調理に合わせて可食部と油部に分けたものをペースト状にし、各検体の脂肪酸組成を測定した。比較対象としては、魚缶 3 種の水煮缶を用いた。

【結果】各魚缶に含まれる総 n-3 系脂肪酸絶対量は、きはだ>まぐろ=びんちょうの順に高く、3 魚種共に水煮缶の含有量と比較すると約 10 倍であった。使用されている植物油が異なる 4 種の魚缶の検討では、缶全体の n-6/n-3 比は、オリーブ油で 1.66 と最も低値を示し、大豆油、綿実油、紅花油の 3 種は、約 6~9 と高値であった。また、魚缶から油分を調理時のように除いた可食部の n-6/n-3 比は、オリーブ油缶では大きな変化はなく、大豆油缶は 6.21 → 3.14、綿実油缶で 9.20 → 7.77、紅花油缶は 5.81 → 3.29 とそれぞれ改善したものの、綿実油缶では高値であった。

【考察】今回の検討で魚種は、きはだ缶が最も高値を示した。水煮缶は、n-6/n-3 比は良いものの、総 n-3 系脂肪酸の絶対量が著しく減少していることがわかった。一方、油種では、オリーブ油を用いた魚缶の n-6/n-3 比が最も良好であったが、その他は、油分を除いても n-6/n-3 比は高く、n-3 系脂肪酸摂取としての魚食の役割には疑問が残った。また、除いた油部の中にも魚可食部から浸出した EPA や DHA が含まれていた、今回の結果から、油漬け魚缶の n-3 系脂肪酸は、用いられている植物油によって魚食としての役割が大きく変わることが示された。

P-7 n-3 系脂肪酸正常および欠乏マウスの母獣乳の脂肪酸組成変化と身体の発達について

¹⁾麻布大学 生命・環境科学部

○原馬 明子¹⁾、内田 康太¹⁾、黒田 瑛里¹⁾、安齊 嘉恵¹⁾、守口 徹¹⁾

【緒言】哺乳類における乳幼児期は、脳や身体の成長・発達のため、脳機能に関わるドコサヘキサエン酸(DHA)や身体成長に関わるアラキドン酸(ARA)の摂取は重要である。しかし、DHAやARAは生体内で合成出来ないため、食事からの摂取が必要である。特に乳幼児期では、脂質の代謝酵素が低いことから、母乳からの直接的な供給に依存している。しかし、近年の魚食離れにより、母乳中の n-3 系脂肪酸低下と、それに伴う新生児への影響が懸念されている。そこで本研究では、授乳中の新生仔マウス胃内容物(母乳)、脳と肝臓の脂肪酸組成の経日的変化から新生仔の脂質代謝能について検討した。

【方法】n-3 系脂肪酸正常(n-3 Adq 群)または、n-3 系脂肪酸欠乏(n-3 Def 群)で飼育・繁殖して得られた C57BL/6J 雌性マウスを交配し、得られた新生仔の出生日(Day 0)から Day 42 までの 10 時点の母乳、脳、肝臓を採取して脂肪酸組成を測定した。

【結果】n-3 Adq 群の母乳中 DHA と ARA は、出生直後に高濃度含まれており、Day 4 にかけて DHA では 1/4、ARA は 1/3 程度まで低下した。その後、両脂肪酸は離乳時期(Day 21)まで緩やかに減少した。EPA は、出生直後 DHA の 1/5 程度であったが、Day 21 まで緩やかに低下した。一方、n-3 Def 群の母乳中 ARA の変化は n-3 Adq 群とほぼ同様の变化を示し、また、少量ながらも EPA や DHA が確認された。n-3 Adq 群の脳内 DHA や ARA は、誕生から Day 4 まで緩やかな上昇にとどまっていたが、Day 7 から DHA は Day 21、ARA は Day 14 にかけて急激な上昇を示した。n-3 Def 群の脳内 DHA は n-3 Adq 群よりも顕著に低値を示し、代わりに DPAn-6 や DTA の蓄積が観察された。n-3 Adq 群の肝臓中 α /ノレン酸(ALA)や EPA は Day 7 から 14 にかけて一時的な減少が観察された。

【考察】n-3 Def 群と n-3 Adq 群の DHA、ARA の母乳中の経日的変化と脳内の両脂肪酸の上昇時期、肝臓中の ALA の減少変化から、新生仔は Day 4 頃から脂肪酸代謝酵素の活性が高まり、Day 7 以降に自身の代謝系が確立されたと考えられた。このことから、授乳初期の母乳中からの DHA、ARA の直接的な摂取は非常に重要であり、母親の n-3 系脂肪酸の積極的な摂取が必要であると考えられた。

P-8 マウスの神経系および免疫系における n-3 系脂肪酸の役割

¹⁾麻布大学 生命・環境科学部

○山崎 真帆¹⁾、武藤 大紀¹⁾、原馬 明子¹⁾、守口 徹¹⁾

【緒言】免疫応答に関わる炎症反応は、生体内の n-3 系脂肪酸と n-6 系脂肪酸のバランスが影響することが知られている。また近年、神経系と免疫系は神経伝達物質やサイトカインによる相互作用を持つことが分かってきた。これまでの研究でマウス血液中 n-3 系脂肪酸の吸収・消失は約 2 週間と短期間であるが、脳内 DHA は血液より長期間を要することがわかっている。この現象を利用して、脳と血液、n-3 系脂肪酸の欠乏と正常の 2 因子を組み合わせ、抗原感作時と炎症惹起時の脳内と血液中の n-6/n-3 比を変えて、炎症の程度を観察し、免疫応答に対する n-3 系脂肪酸の役割について検討した。

【方法】n-3 系脂肪酸欠乏 (n-3 Def)、または n-3 系脂肪酸正常 (n-3 Adq) 飼料で飼育・繁殖して得た第 2 世代 Balb/c 雄性マウスを用いた。両マウスの 8 週齢時に各飼料群を 2 つに分け、n-3 Def または n-3 Adq 飼料を継続して与える DD 群、AA 群と、n-3 Def 飼料から n-3 Adq 飼料に切替える DA 群、n-3 Adq 飼料から n-3 Def 飼料に切替える AD 群の計 4 群を設定した。飼料切換え直後と 1 週目に卵白アルブミン (OVA) の腹腔内投与 (10 ug/head) による感作を行い、2 週目または 3 週目に OVA を耳介皮下投与 (0.1 ug/25 ul/head) し、1 時間後に炎症の程度を耳介厚として測定した。測定終了後、血漿と脳を採取し、脂肪酸組成と血漿中免疫グロブリン抗体価を測定した。

【結果】OVA の皮下投与後の耳介厚は DD>AD>DA>AA の順に高値を示し、その程度は 3 週目の方が顕著であった。IgG1 は、2 週目では DD 群の上昇に対して DA、AA 群は明らかな低値もしくはその傾向が観察された。しかし、3 週目では各群さらに高値を示したものの群間に差はなかった。一方、IgE は、2 週目は AD、AA 群で、3 週目は DD、AD 群で高値を示したが、有意差を得るまでには至らなかった。

【考察】耳介の炎症反応は、血漿中 n-3 系脂肪酸によって抑えられたが、感作時の脳内 DHA も正常であれば抑制的に作用することが示された。このことから、炎症反応において血液中の脂肪酸組成は重要な要因であるが、抗原感作時の脳内 DHA は、その後の神経系と免疫系の相互作用にも関与していると考えられ、脳内 DHA を維持することが、一連の炎症反応を緩和させる可能性のあることが示唆された。

P-9 魚油由来サプリメントおよび医薬品摂取に伴うポリ塩化ビフェニル曝露量の評価

¹⁾東北大学大学院医学系研究科、²⁾佐賀大学大学院農学研究科、
³⁾社会医療法人 社団 カレスサッポロ・北光記念クリニック
○仲井 邦彦¹⁾、上野 大介²⁾、永尾 晃治²⁾、佐久間 一郎³⁾

【目的】厚生労働省が定める食品に関する制度改正や健康ブームを背景に、保健機能食品などのサプリメント利用が流行となっている。特にDHAとEPAは、心血管疾患のリスク低減、子どもの発達を促す効果が期待され人気が高く、さらに最近はDHAおよびEPA製剤も開発されている。ただし、これらの製品原料には魚油が用いられることが多く、ポリ塩化ビフェニル(PCB)などの化学汚染が懸念される。これまでもサプリメントについて調査例があるが、医薬品に関する報告はほとんどないことから、医薬品とサプリメントについてPCB汚染を評価し、PCB曝露量の推定を行った。

【方法】試料は2014年9月～2015年1月に医薬品(5種類7試料)およびサプリメント(26種類29試料)を収集した。PCBはガスクロマトグラフィー質量分析計によった。曝露量評価では、厚生労働省の暫定的一日摂取許容量(PTDI)5000 ng/kg 体重/日、およびWHOの耐容一日摂取量(TDI)20 ng/kg 体重/日を参照した。幼児(1～5歳)の平均体重を15kg、一般成人の平均体重を50kgとした。

【結果】一部のサプリメントおよび医薬品から低レベルのPCBが検出された。PCBs濃度を魚油の原料と比較したが、肉食性で高次栄養生物を原料にしている製剤のPCB濃度は、小型魚類やオキアミ、植物を原料としている製剤より高濃度であった。また、医療用医薬品は一般用医薬品およびサプリメントに比べPCBs濃度は低く、原料を高度に精製・濃縮する過程でPCBが除去されたと考えられた。各製剤のPCB濃度と各製剤の服用量からPCB摂取量を算出したところ、その範囲は740～5,400 ngPCB/日であった。日本人の食事由来PCB摂取量(14 ng/kg 体重/日、東京都からの報告)を加えても、一日当りのPCB摂取量は、一般成人でPTDIと比較して1/120～1/360であり、TDIを超過するケースはなかった。ただし、幼児ではTDIを2製剤で超過した。

【考察および結論】一般成人では医薬品およびサプリメント使用に伴うPCB曝露のレベルは低く、その健康リスクも極めて小さいと判断された。一方で、胎児や乳幼児はPCB曝露に対して感受性も高く、PCB曝露の回避という視点からは、妊娠女性を含めて精製行程が加えられた製剤の利用が推奨された。

P-10 臍帯血と妊娠期間中及び出産後の母体血間との赤血球脂肪酸組成における関連

1)女子栄養大・栄養学部、2)東北大院農・機能分子解析、3)東北大院医・発達環境医学、
4)東北大院医・情報遺伝学、5)東北大院医・周産期医学
○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⁾

【背景・目的】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、胎児や乳児の成長・発達のための重要な栄養素である。私たちは、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)」とともに進めている追加調査として、2011年より宮城県沿岸部に居住する妊娠女性とその児を対象とし、母体血及び臍帯血中赤血球脂肪酸組成分析を実施してきた。本研究では、その中で妊娠 27 週から出産後 1 ヶ月までの期間中、赤血球脂肪酸分析を繰り返し実施できた方を対象に、母体血脂肪酸組成が妊娠・出産とともにどのように変化するかについて検討し、臍帯血と異なる時期に採取した母体血が、臍帯血中脂肪酸組成を反映するかどうかについてみることにした。

【方法】対象者は、エコチル調査の追加調査に参加し、そのうち、妊娠中期以降に母体血の繰り返し収集が可能であった妊娠女性 74 名とした。母体血はエコチル調査での採取または医療機関での妊婦健診時の試料の残りを利用した。母体血収集のタイミングは、妊娠 27 週、30 週、36 週、出産後 2 日、4 週であった。母体血及び臍帯血サンプルの脂肪酸分析は、赤血球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・考察】母体血中赤血球 n-3LCPUFA、n-6LCPUFA、ドコサヘキサエン酸(DHA)及びアラキドン酸(ARA)は、妊娠後期間中有意に減少した。出産 4 週間後で DHA はさらに低下したが、ARA は妊娠 27 週レベルまで回復した。臍帯血と母体血の比較を行ったところ、飽和脂肪酸及び n-6LCPUFA については、臍帯血に比べて妊娠及び出産後の母体血はいずれも有意に低かった。一方、一価不飽和脂肪酸及び n-3LCPUFA については、臍帯血に比べて妊娠及び出産後の母体血はいずれも有意に高かった。臍帯血と母体血間の相関を見たところ、n-3PUFA 及び n-6PUFA については、妊娠及び出産後の母体血のいずれにおいても臍帯血との有意な正相関が認められ、さらに、n-3PUFA では臍帯血－母体血間の相関関係の強さにほとんど違いはなかった。

以上より、妊娠後期から出産後 1 ヶ月にかけて、母体血中赤血球脂肪酸組成は変動したが、妊娠 27 週以降であれば、母体血赤血球 n-3 PUFA は胎児／新生児の脂肪酸状態を反映することが示された。

P-11 精神疾患の病態生理に脂肪酸結合タンパク質が関与している可能性

¹⁾理研・BSI、²⁾信州大・繊維学部、³⁾浜松医大・医、⁴⁾弘前大・医、⁵⁾東北大・医、⁶⁾お茶大・理
O島本 知英¹⁾、大西 哲生¹⁾、前川 素子¹⁾、豊田 倫子¹⁾、渡辺 明子¹⁾、
豊島 学¹⁾、新井 亮一²⁾、鈴木 勝昭³⁾、中村 和彦⁴⁾、森 則夫³⁾、大和田 祐二⁵⁾、
小林 哲幸⁶⁾、吉川 武男¹⁾

【目的】幻覚、妄想などの陽性症状、感情平板化や自閉などの陰性症状、認知機能障害が特徴的な統合失調症と、社会的コミュニケーションの障害や限局した興味や反復行動などが特徴的な自閉症スペクトラム障害(ASD)は、臨床症状やリスク遺伝子がオーバーラップしている。近年、多くの先駆的な研究により、統合失調症や ASD の病態生理と脂肪酸との関連性が示唆されているが、その分子機構はよくわかっていない。そこで本研究では、1) 疎水性が高い脂肪酸分子が細胞内の特定の場所で機能を発揮するためには、脂肪酸を運搬する働きを担う脂肪酸結合タンパク質(FABP)が不可欠であること、2) 脳には 3 種類の FABP (FABP3 / 5 / 7)が発現しているが、そのうち Fabp7 遺伝子については、統合失調症の「中間表現型」のひとつであるマウスのプレパルス抑制 (PPI)を制御すること(Watanabe et al., 2007)から、脂肪酸が関与する統合失調症・ASD 発症メカニズムに FABP が関与しているのではないかと考え、包括的な検証を行った。

【方法】1) ヒトサンプルにおける FABP3 / 5 / 7 の mRNA 発現定量解析 2) 2,097 人の統合失調症症例と 316 人の ASD 症例のサンプルを用いた FABP3 / 5 / 7 変異の探索・同定(resequencing 解析)と、それら変異の機能解析(細胞内局在解析とリガンド結合能解析) 3) Fabp3 / 5 / 7 ノックアウト(KO)マウスの精神疾患関連行動解析

【結果】解析の結果、1) 統合失調症・ASD 症例の死後脳や末梢リンパ球では FABP5 や FABP7 の mRNA 発現量が変動している、2) 患者のサンプルからアミノ酸の変化を伴う 8 つのまれな FABP 変異(フレームシフト変異 2 種を含む)を同定し、その中にはタンパク質機能を変化させるものがあつた、3) Fabp3 KO マウス、Fabp7 KO マウスは統合失調症や ASD に関連した行動異常を示す、ということが明らかとなった。

【考察】一連の解析の結果、脳に発現する FABP の質的あるいは量的変化が一部の統合失調症や ASD の病因に関与する可能性が示唆された。

【結論】今後、FABP が関与する疾患関連分子機構にどの種類の脂質分子がどのように関与しているのかを明らかにしていくことで、新たな治療法・予防法・診断法の開発に役立つ生物学的エビデンスが得られると期待される。

P-12 DHA 経口摂取による右鬱血性心不全ラット心筋細胞 イオンチャネル発現の変化

¹⁾香川県立保健医療大、²⁾岡山大院・医歯薬学総合、³⁾備前化成(株)、⁴⁾くらしき作陽大
○山主 智子¹⁾、加太 英明¹⁾、小河 佳織¹⁾、高山 房子²⁾、対馬 忠広³⁾、
三澤 嘉久³⁾、万倉 三正⁴⁾

【目的】心不全心筋細胞では様々なイオンチャネルのリモデリングが起こり、不整脈が誘導され、しばしば致死性となる事がある(1)。DHA には心臓保護作用があり、私達は DHA の右鬱血性心不全 (CHF)抑制効果を報告している(2)。今回は、CHF におけるイオンチャネルのリモデリングに対する DHA の効果を報告する。

【方法】雄性 SD ラットを C、H、D 及び HD の 4 群に分けた。C 及び H 群には生理食塩水を、D 及び HD 群には DHA エチルエステル (DHA-Et, 1g / 体重 kg)を 1 日 1 回、24 日間経口投与した。経口投与開始 3 日後(5 週齢時)に、H 及び HD 群にモノクロタリン(60 mg/体重 kg)を皮下投与し CHF を誘発させた。DHA-Et 最終投与の翌日、麻酔下にて心臓を摘出し、定量 PCR 法にて、心筋細胞中イオンチャネル mRNA の定量を行った(n=6-9)。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】筋小胞体へ Ca²⁺ を戻す Ca²⁺-ATPase (SERCA) 2a の mRNA 発現は、C 群と比較して H 群で有意に低下しており、HD 群では低下が有意に抑制されていた(P ≤ 0.05)。L 型 Ca²⁺チャネルを構成する Cav1.2 の mRNA 発現は、C 群と比較して H 群で有意に低下していた(P ≤ 0.05)が、HD 群では有意な低下は見られなかった。T 型 Ca²⁺チャネルを構成する Cav3.1 及び細胞内カルシウムチャネルである 2 型イノシトール 3 リン酸受容体の mRNA 発現は、C 群と比較して H 群で有意に上昇していたが(P ≤ 0.05)、HD 群では有意な上昇は見られなかった。さらに現在定量中のイオンチャネルの結果も併せて報告する。

【考察】CHF によるカルシウムチャネル関連 mRNA 発現の異常は、DHA-Et 経口投与により部分的に回復していた。すなわち、CHF によるこれらのカルシウムチャネル関連タンパク質のリモデリングは、DHA-Et により抑制されたと考えられる。以上の結果は、CHF による心筋細胞内のカルシウム濃度の異常は、DHA-Et 投与により緩和される可能性のある事を示唆する。

1. 中谷晴昭. 医学のあゆみ 2006, 218(14), 1201-1206.
2. Yamanushi TT. et al. J Nutr. 2014, 144 (4), 467-474.

P-13 キヤノーラ油および水素添加大豆油が骨形成に及ぼす影響

¹⁾愛知学院大・歯、²⁾名古屋市大院・医、³⁾あいち産業科学技術総合センター、
⁴⁾金城学院大・薬

○橋本 洋子 ¹⁾、森 真由美 ²⁾、小林 周一郎 ¹⁾、半谷 朗 ³⁾、渡邊 真一 ⁴⁾、
大原 直樹 ⁴⁾、野口 俊英 ¹⁾、河合 達志 ¹⁾、奥山 治美 ⁴⁾

【目的】脳卒中自然発症ラットの寿命短縮など有害作用を持つキャノーラ油(Can)および水素添加大豆油(H2-Soy)が骨形成に及ぼす影響について、大豆油(Soy)を対照に検討することを目的とした。

【方法】油中の VK 類を HPLC で分離後、蛍光光度計で定量した。油と VK を除いた基礎飼料(AIN-93G)に Soy、Can、およびリノール酸とリノレン酸を各 12.9%含む H2-Soy をそれぞれ7%添加した飼料で4週齢の雄性マウス(n=6)を1週間飼育後、大腿部にブタ皮質骨より抽出した bone morphogenetic protein (BMP) を移植して骨形成を誘導した。3週間後、麻酔下で 3D R_mCT 装置 (Rigaku, Co., Ltd.)および Tri/3D-BON システム(Ratoc System Engineering Co., Ltd.)で形成骨量を定量した。血漿 Gla-および Glu-オステオカルシン(OC)量を ELISA Kit (MK127 および 129、タカラバイオ)で定量した。

【結果】H2-Soy 中の 97%の VK1 がジヒドロ型であった。BMP 移植による形成骨量は、Soy 群に比べ Can および H2-Soy 群で、有意に多く約4倍であった。Can 群の血漿 Gla-OC 量および総 OC 量は、Soy 群のそれらに比べ有意に低い値だった($p < 0.05$)。Gla-OC/Glu-OC は、Soy 群に比べ Can 群では有意($p = 0.044$)に、H2-Soy 群ではほぼ有意 ($p = 0.053$)に低い値を示した。

【考察】Can および H2-Soy による骨形成の亢進は、Gla-OC 量の低下によると思われる。その原因は Can では、OC 自体の量の低下、H2-Soy では、ジヒドロ型 VK1 によるグラ化作用の低下に起因すると推測できる。両油を長期間摂取すると、動脈の石灰化が促進されて動脈硬化が起こり、寿命が短縮される可能性が示唆された。(Hashimoto et al., Toxicology Reports, 1 (2014) 955-962)

P-14 いくつかの食用油による SHRSP 寿命短縮での 18:1 脂肪酸含量の影響

1)岐阜薬大、2)金城大薬

○近藤 佑香¹⁾、立松 憲次郎¹⁾、大原 直樹²⁾

【目的】 食用油摂取による脳卒中易発症性高血圧ラット(SHRSP)の寿命短縮は菜種油(Can)をはじめとして複数の種類が報告されている。寿命短縮活性を示す油脂は、一部を除き 18:1 脂肪酸(オレイン酸、エライジン酸)の含量が高い。今回は、SHRSP の寿命短縮におけるオレイン酸の役割を検討すべく、市販されている高オレイン酸の菜種油(HOCO)を用意し、これを摂取した SHRSP の寿命を測定した。

【方法】 雄性 SHRSP、4 週齢のものを 30 匹用意し、これを 3 群に分けた。普通飼料 CE-2 に各油脂(Can、大豆油 Soy、HOCO)を重量比で 10%になるよう混合したものを実験飼料とし、実験期間中に自由摂取させた。飲料水は 0.5%食塩水を与えて、致死性の脳卒中発症を早めるようにした。実験開始より動物を観察し、これらの寿命を測定した。

【結果】 実験飼料の脂肪酸組成は、HOCO ではオレイン酸の割合が 65%であり、Can と比較すると 15%程度多かった。また、n-6/n-3 比は HOCO ではリノール酸や α リノレン酸の含量が減少していることから 5.07 となり、Can の 3.07 よりも低い値となった。各食事群は 80 日齢までは各群間で体重、摂食量等に差はなく、目立った変化は認められなかったが、82 日齢より死亡個体が見始められ、寿命の平均値は HOCO 群で 100 ± 4 日、Can 群で 112 ± 5 日、Soy 群で 123 ± 7 日となり、HOCO 群と Can 群との間に有意な差が認められた($p = 0.024$, by Wilcoxon test)。

【考察】 HOCO が Can よりも有意に寿命を短縮させたことは、油脂中のオレイン酸含量が SHRSP の寿命短縮に関連すると考えを支持するものである。今回の結果は、オレイン酸が直接作用したほか、相対的に多価不飽和脂肪酸が減少した、オレイン酸を含んだ化合物が作用したなどの可能性もあり、臓器の脂肪酸変化等を調べ、原因物質のさらなる解明が必要である。

【結論】 菜種油のオレイン酸を増加した種では SHRSP の寿命短縮活性をより増強させたことから、油脂中のオレイン酸含量が寿命短縮に関連する可能性を支持する。

P-15 機能性食用油の安全性および糖代謝に対する影響

¹⁾北里大・医療衛生、²⁾国立循環器病研究セ・病態ゲノム医、³⁾金城学院大・薬

○内藤 由紀子¹⁾²⁾、大原 直樹³⁾

【目的】 特定保健用食品(トクホ)の食用植物油には、「コレステロールが気になる方に」あるいは「体脂肪が気になる方に」と表示されていることから、生活習慣病患者やその予備軍といわれるヒトにおいて関心が高いと考えられる。これまで、生活習慣病モデルや正常動物を用いた研究を進め、その安全性や機能性について本学会第 22 および 23 回大会で報告してきた。そこで本研究では、食品の性質を考慮して長期間摂取の影響を評価し、またその手法として網羅的遺伝子発現解析の有効性も検討した。

【方法】 中鎖脂肪酸強化食用油 1 種(HR)および植物ステロール強化食用油 2 種(HC および KS)を用いた。精製粉末飼料(対照飼料)の脂肪源(飼料の 7 w/w%、大豆油)を、これらの食用油にそれぞれ置換した飼料を調製した。雄性 C57BL/6J マウスを 4 群に分け、それぞれ対照群、HR 群、HC 群および KS 群とし、各飼料を 20 週間自由摂取させた。体重、摂餌量測定、剖検、器官重量測定、血液検査、血液生化学検査を行った。また肝組織から mRNA を抽出・精製し、マイクロアレイ解析を行った。また、同系統の別の動物に 4 週間摂取させ、経口糖負荷試験を実施した。

【結果】 摂取期間中、いずれの動物においても一般状態に変化は認められず、体重および摂餌量に群間差は無かった。また、血液検査、血液生化学検査で得られたデータも、群間差は認められなかった。肝組織のマイクロアレイ解析をもとにしたパスウェイ解析を行ったところ、各投与群において、対照群と比較して高発現または低発現した遺伝子数が有意に多く含まれるパスウェイが散見され、その中には脂肪酸代謝関連以外のパスウェイ(細胞サイクル等)も含まれていた。HR 群では、糖尿病発症パスウェイでの遺伝子発現が低く、経口糖負荷試験において、血糖上昇の抑制が認められた。

【考察・結論】 以上の結果から、C57BL/6J マウスに 20 週間トクホ食用油(HR、HC および KS)を摂取させた場合、顕著な有害作用が認められないことが明らかとなった。また、網羅的に遺伝子発現を解析することは、予測していた遺伝子変動以外の変動を見つけることができ、さらに詳細な解析につなぐ有用な手法であることが示唆された。

P-16 クロレラタンパク加水分解物が食事性肥満マウスの糖および脂質代謝へ及ぼす影響

¹⁾クロレラ工業(株)、²⁾西九州大・健康栄養学部

○野口 直人¹⁾、小西 史子¹⁾、隈本 正一郎¹⁾、中村 寿雄¹⁾、丸山 功¹⁾、
安藤 洋太郎¹⁾、柳田 晃良²⁾

【目的】クロレラは動物モデルや人において動脈硬化、高脂血症および高血圧の改善が報告されており、生活習慣病の予防において有望な食品素材として考えられている。我々は食事性肥満マウスへのクロレラ投与は血清アディポネクチンの上昇、血清 monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)の抑制、脂肪組織の肥大抑制およびインスリン感受性の改善を惹起することを報告した。しかし、作用成分に関しては不明である。クロレラのタンパク質含有量は約 60%となるため、タンパク質画分が機能性成分を有する可能性が考えられる。本研究ではクロレラタンパク加水分解物を調製し、食事性肥満マウスの代謝変動に及ぼす影響を検討した。

【方法】クロレラタンパク加水分解物は酵素処理で調製した。雄性 C57BL/6J マウス(6 週齢)を 3 群に分け、(1) AIN-93G に準じた通常食(ND 群)、(2) 脂質カロリー比を 50%とした高脂肪食(HFD 群)、(3) 高脂肪食に 0.1%クロレラタンパク加水分解物を加えた(HFD+CPH 群)を 13 週間自由摂取させた。飼育期間中、体重および摂食量を経時的に測定した。糖負荷試験(OGTT)は 10 週目に、インスリン感受性試験(ITT)は 11 週目に行った。飼育期間終了後に採血し、各臓器重量を測定した。血清中の中性脂肪(TG)、遊離脂肪酸(FFA)、血糖およびインスリンを測定した。肝臓中の TG および総コレステロール(T-cho)を測定した。レプチン、アディポネクチンおよび MCP-1 の血清濃度及び精巣周囲脂肪 mRNA 発現を測定した。

【結果・考察】体重、摂食量および各臓器重量は ND 群にくらべて HFD 群で高値を示したが、HFD 群および HFD+CPH 群間での有意な差はなかった。一方で、HFD 群より HFD+CPH 群は OGTT および ITT において改善傾向を示した。HFD+CPH 群の肝臓 TG および T-cho は HF 群より有意に低値を示した。HFD+CPH 群のアディポネクチン値は高値傾向を示し、レプチン値は HFD 群より有意に低値を示した。HFD+CPH 群における MCP-1 の血清濃度および mRNA 発現は HFD 群より有意に低下していた。以上の結果から、食事性肥満マウスにおけるクロレラ投与での糖および脂質代謝改善作用の一部はクロレラタンパク加水分解物である可能性が示唆された。

P-17 アケビ種子の 1,2-ジアシルグリセロ-3-アセテート(DAGA)生合成酵素に関する研究

¹⁾秋田大・教育文化・生活科学

○池本 敦¹⁾、丹羽 麻里那¹⁾、黄 鐘倩¹⁾

【目的】一般に植物油はトリアシルグリセロール(TG)が主成分であるが、アケビ種子油は 1,2-ジアシルグリセロ-3-アセテート(DAGA)が主成分で、体脂肪がつきにくく太りにくいという特徴がある。本研究では、アケビ種子の DAGA 産生酵素を探索し、DAGA 生合成経路を解明することを目的として解析した。

【方法】種子の遠心分画を用いて各種酵素反応条件下で[14C]アセチル-CoA から放射標識 DAGA が生成するかどうかを調べた。種子の各脂質画分の測定は、TLC で脂質クラスを分画した後、メチルエステル化してガスクロマトグラフィーで脂肪酸を定量することで行った。

【結果及び考察】高油脂含量の成熟種子では、どの分画を用いても放射標識 DAGA は検出されなかった。成熟種子では既に酵素活性が低下している可能性があるため、酵素活性の高い時期を推測するために、開花後から結実するまでの 5~9 月に種子の観察と採取を行い、脂質含量を測定した。アケビ果実は開花後 9~11 週(7 月中旬)に急成長し、9 週から種子が採取できた。DAGA 含量は開花後 13~15 週(8 月中旬)で急増加した。その時期の種子を解析したところ、[14C]アセチル-CoA を基質として放射標識 DAGA の生成を検出することができ、DAGA 生成酵素としてジアシルグリセロール(DG)アセチルトランスフェラーゼの存在を証明できた。開花後 15 週で最も酵素活性が高く、種子が成熟した 18 週(9 月中旬)以後に急激に低下した。酵素の性状を詳細に解析したところ、マイクロソーム画分に多く含まれ、酵素反応の至適温度が 24~30℃であった。もう一つの基質であるジアシルグリセロール(DG)は添加しなくても酵素反応が進行したことから、内在性の DG で十分であることが分かった。[14C]アセチル-CoA を優先的に基質として DAGA を生成し、[14C]オレオイル-CoA を基質として TG を生成する活性はその 1/4 以下であった。

【結論】アケビ種子には、DG アセチルトランスフェラーゼが存在し、基質としては長鎖アシル-CoA よりもアセチル-CoA に選択性が高いことが分かった。そのためアケビ種子の DAGA 含量が 90%以上となり、TG 含量は 10%以下となることが示された。本酵素の解析をさらに進めれば、動植物の脂質代謝の新たな生理機能の発見に繋がる可能性がある。

P-18 α および γ -トコフェロールの摂取と生体吸収

¹⁾昭和女子大・院、²⁾昭和女子大・女性健康科学研、³⁾昭和女子大
○福島 正子¹⁾²⁾、川口 彩野³⁾、高頭 ともみ³⁾、寺尾 美咲³⁾、松本 絵美¹⁾、
竹山 恵美子¹⁾²⁾

【目的】ビタミンEの研究は長い間 α -トコフェロール(以下Toc)中心に行われてきたが、最近では α -Tocと γ -Tocの組み合わせが脳の炎症を抑制する可能性があるとの報告がなされ、アルツハイマー病との関連から γ -Tocはますます重要性を増している。一方、 γ -Tocに関する基礎研究は未だ少なく不十分と言える。そこで今回は γ -Tocを豊富に含むグリーンナッツオイル(以下GNO)を用いて、ヒトおよびマウスにおける γ -Tocの生体保持について検討した。

【方法】ヒト対象試験では、1日10gのGNOまたはカノーラオイル(以下CAO)を健康な20~50代の女性7名に各1週間摂取させた後、空腹時に採血し、各オイル食摂取後の血漿中Toc濃度を調べた。また、体重から推定全血漿中のToc量を算出した。マウスはICR4週齢の雄を用い、1週間の予備飼育後3群に分け、AIN-93G(油抜き)にGNO、CAO、コーンオイル(以下CO)をそれぞれ7%添加した飼料で4週間飼育した。その後屠殺し、各臓器の重量を測定し、血清、肝臓、脳、筋肉、白色脂肪からTocを抽出後、HPLCで分析した。

【結果および考察】ヒト対象試験後の血漿中の α -Toc濃度はGNO摂取後よりもCAO摂取後の方が高く、 γ -Toc濃度はCAO摂取後よりもGNO摂取後で有意に高かった。推定全血漿中 α -Toc量は1日の平均摂取量よりも多かったが、 γ -Tocの血漿中推定含有量は平均摂取量の10~50%であった。

マウスの血清、肝臓、脳、筋肉、白色脂肪のいずれにおいてもGNO摂取したものはCAOまたはCOを摂取したものより γ -Tocの生体内保持量は多かった。

【結論】 γ -Tocは α -Tocに比べて体内での保持量は少ないが、その量は摂取量を反映していた。GNOの γ -TocはCAOやCOよりも体内に保持される割合が高く、生体内における生理活性が期待できるものと考えられた。

P-19 グリーンナッツオイル摂取が加齢およびストレス負荷マウスの脂肪酸組成に及ぼす影響

¹⁾昭和女子大・院、²⁾昭和女子大・女性健康科学研、³⁾飯田女子短大

○竹山 恵美子 ¹⁾²⁾、大岩 倫子 ¹⁾、渡辺 睦行 ¹⁾²⁾、新海 シズ ³⁾、福島 正子 ¹⁾²⁾

【目的】DHA および EPA には、動脈硬化症や炎症、認知能の悪化等に対する予防効果が認められている。DHA および EPA は魚油等から摂取されるが、 α リノレン酸からも一部合成される。そこで、マウスに α リノレン酸を多く含むグリーンナッツオイル(GNO)を摂取させ、体内における EPA や DHA への変換について調べた。さらに、加齢およびストレスによる脂肪酸への影響について検討した。

【方法】実験には雄 ICR マウスを使用し、加齢による影響は 8 週齢と 5 カ月齢、ストレスによる影響は 4 週齢のものをを用いた。1 週間予備飼育後、それぞれ GNO 摂取群(GNO 群)と対照としてコーンオイル摂取群(CO 群)に分け、約 4 週間飼育した。その後 5 週目と 6 週目に GNO, CO 摂取両群をさらにストレス負荷群、非ストレス群に分け、ストレス負荷群には拘束ストレスを与えた。解剖後、各臓器から脂肪酸を抽出し、メチルエステル化後、ガスクロマトグラフィーで分析した。

【結果および考察】加齢およびストレス実験において、肝臓および赤血球膜では、n-3 系脂肪酸総量は GNO 群が CO 群より有意に高く、n-6 系脂肪酸総量は CO 群で有意に高かった。GNO の α リノレン酸は一部 EPA や DHA に変換した。リノール酸含量の多い CO 群では肝臓や赤血球膜においてアラキドン酸量が高くなった。脳内のアラキドン酸、DHA の割合は GNO, CO 摂取群間で差は小さく、さらにその差は肝臓や赤血球膜と比べても小さかった。脳内 DHA はストレス負荷することで GNO 群と CO 群いずれでもコントロール群より低くなったが、減少量は GNO 群の方が少なかった。また、5 カ月齢マウスの脳内 DHA は CO 群より GNO 群の方が高かった。これらのことから、GNO 摂取には加齢やストレスによる脳内 DHA 量の低下を抑制する働きがあると考えられる。

【結論】GNO の α リノレン酸から EPA や DHA への変換が認められた。GNO 摂取は、加齢やストレス負荷が脳内 DHA へ与える影響に対して効果的に働くと考えられる。

P-20 キャベツに見出されたフィトセラミド-1-リン酸のヒト胃由来 MKN74 細胞に対する小胞分泌作用

¹⁾徳島大・薬、²⁾川崎医科大 解剖学教室

○渋谷 菜摘 ¹⁾、藤川 昂樹 ¹⁾、清蔭 恵美 ²⁾、樋田 一徳 ²⁾、田中 保 ¹⁾

【背景・目的】我々の研究室ではキャベツ葉に含まれる生理活性リン脂質について調べてきた。この研究の過程でキャベツ葉に未知リン脂質の存在を認め、これを種々の鎖長の α ヒドロキシ脂肪酸を含有するフィト型セラミド-1-リン酸(PC1P)と同定した[1]。キャベツは身近な野菜であり、我々は日常的にPC1Pを摂取していることになるが、PC1Pの消化管細胞に与える影響についてはわかっていない。我々はPC1Pが胃由来の細胞に作用して小胞分泌を誘導することを見出したので報告する。

【方法】PC1Pはキャベツから調製した。細胞はヒト胃由来細胞株MKN74細胞を用いた。小胞分泌は、細胞にPC1Pを添加後、任意の視野における付着小胞を目視で観察した。また、分泌された小胞に4',6-diamidino-2-phenylindole(DAPI)染色・Periodic Acid-Schiff(PAS)染色・特異的形質膜の染色試薬のPKH染色を行うことによって小胞の性質について調べた。PC1Pの毒性は、水溶性テトラゾリウム塩WST-8を発色試薬として用いた生細胞数測定キットCCK-8を用いて調べた。

【結果・考察】MKN74細胞にPC1Pを作用させて5時間インキュベートしたところ、PC1Pの濃度依存的に粒子状小胞が培養dish底面に蓄積していた。このPC1Pの小胞分泌作用は3 μ Mで最大となった。分泌された小胞はDAPI染色陰性、ムチンなど多糖類を染めるPAS染色陽性を示すことより、アポトーシス小胞ではなく細胞内成分を含有した粒子であることが示唆された。予め形質膜特異的染色試薬のPKHで染色した細胞をPC1Pで処理したところ、分泌された小胞はPKHで染まっていた。このことから小胞は形質膜に包まれていると考えられる。また、0.3~30 μ M PC1PはMKN74細胞に対して毒性を示さなかった。以上より、キャベツに含まれるPC1Pは胃粘膜の表層粘膜細胞に作用してムチンを含む小胞分泌を誘導する可能性が示唆された。

[1] Tanaka et al., FEBS. J. 280, 3797-3809 (2013)

P-21 脂肪酸の鎖長伸長と短縮反応におけるペルオキシソームの役割

¹⁾徳島大・大学院医歯薬学研究部、²⁾兵庫県立大・大学院生命理学研究科、

³⁾安田女子大・薬

○清水 良多 ¹⁾、魚住 幸加 ¹⁾、森戸 克弥 ¹⁾、大隅 隆 ²⁾、徳村 彰 ¹⁾³⁾、田中 保 ¹⁾

【目的】 マツやコノテガシワ等の裸子植物には、二重結合間にポリメチレン構造を持つ、ポリメチレン中断型多価不飽和脂肪酸(Polymethylene-interrupted polyunsaturated fatty acid: PMI-PUFA)が存在する。代表的な PMI-PUFA であるシアドン酸(20:3, Δ 5,11,14), ジュニペロン酸(20:4, Δ 5,11,14,17)は、食事や生薬として摂取されているが、その代謝経路についてはよく分かっていない。以前我々は、動物細胞にはペルオキシソーム/酸化反応 2 サイクルによる鎖長短縮と、引き続くミクロソームによる鎖長伸長を経る脂肪酸のリモデリング経路が備わり、PMI-PUFA を必須脂肪酸へと代謝していることを見出した[1]。今回、我々は種々の PMI-PUFA について細胞種別にこの脂肪酸リモデリング代謝の効率を比較した。

【方法・結果・考察】 実験に用いる各 PMI-PUFA は裸子植物の種子から抽出し、単離・精製を行った。培地に脂肪酸を添加して 24 時間培養することにより、細胞に脂肪酸を取り込ませた。取り込まれた脂肪酸量は、細胞総脂質より調製した脂肪酸メチルエステルのガスクロマトグラフィーにより測定した。シアドン酸、エイコサジエン酸(20:2, Δ 11,14)及びジュニペロン酸をチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1(野生株)に添加すると、それぞれリノール酸、リノール酸及び α リノレン酸含量が増加した。これらの変化はペルオキシソーム欠損 CHO 細胞では観察されなかった。また、この代謝変換はヒト肝及び胃由来の細胞株(HepG2 及び MKN74)においても観察された。一方、外因的に加えたシアドン酸、ジュニペロン酸、ピノレン酸及び γ リノレン酸の 2 炭素伸長物の含量を比較したところ、いずれの脂肪酸においてもペルオキシソーム欠損細胞では野生株よりもその含量が低下していた。以上の結果より、リモデリング代謝経路は、げっ歯類細胞だけでなくヒト細胞においても機能していること、ペルオキシソームが欠損するとミクロソームにおける脂肪酸鎖長伸長反応が抑制されることが明らかになった。

[1] Tanaka. et al. FEBS.J. 274, 2728-2737 (2007)