

特別講演 1

統合失調症における脂質解析

国立研究開発法人 理化学研究所
脳神経科学研究センター

吉川 武男

統合失調症は、精神疾患の中でも重篤なものであるが、多因子疾患であり異質性も大きく、病理の結節点が不明である。報告されている病理メカニズムの1つとして、脂質代謝の異常、脳白質の走行異常がある。脳白質はミエリンに富み、脂質が特に集積している解剖学的構造である。統合失調症のミエリン仮説に関連して、栄養素としての必須脂肪酸の役割が注目されている。

脳発達の間から脂質の役割に迫るため、妊娠の2週間前から離乳期までの間、母マウスにアラキドン酸 (arachidonic acid: AA)、ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid: DHA) 欠乏食を与え、生まれてきた仔マウスには通常食を与えた「脳発達期必須脂肪酸欠乏マウス」を作成した。「脳発達期必須脂肪酸欠乏マウス」は、成体になったときの行動はヒトの精神病前駆状態に対応すると考えられる表現型を示し、遺伝子発現では複数のミエリン関係の遺伝子発現レベルが低下していた。

一方、ヒト試料を用いた研究として、左右の大腦半球を繋いでいる線維束である脳梁における脂質成分の構成に着目し解析した。リン脂質の網羅的解析からは、脂肪酸側鎖の異常を見出した。またスフィンゴ脂質解析からは、スフィンゴシン-1-リン酸含量の異常を見出した。

以上の知見に基づき、脂質と精神疾患の多面的な関わりについて俯瞰するとともに、事象の因果関係についても考察したい。

【プロフィール】

＜略歴＞

- 1984 年 大阪大学医学部卒業
東京医科歯科大学医学部附属病院精神科神経科
1992 年 岡崎国立共同研究機構生理学研究所 助手
1993 年—1997 年
米国 National Institute of Mental Health
Visiting Fellow、Visiting Associate
1997 年 東京医科歯科大学医学部神経精神医学教室 助手
1999 年 東京医科歯科大学医学部神経精神医学教室 講師
1999 年 独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター
分子精神科学研究チーム、チームリーダー
2018 年 組織改編により
国立研究開発法人理化学研究所 脳神経科学研究センター
分子精神遺伝研究チーム、チームリーダー

＜所属学会＞

- 日本精神神経学会
日本人類遺伝学会（評議委員）
日本生物学的精神医学会（評議委員）
日本脳科学学会（評議委員）
日本統合失調症学会（評議委員）
日本神経科学学会
日本神経精神薬理学会（評議委員）
COLLEGIUM INTERNATIONALE NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGICUM (CINP)
FELLOW

特別講演 2

生体膜リン脂質脂肪酸鎖の生理的役割および疾患との関わり

(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
審査センター長・レギュラトリーサイエンスセンター長
東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター
健康環境医工学部門 客員研究員

新井 洋由

三大栄養素のひとつである脂質の中で、脂肪酸は最も重要な成分である。脂肪酸は、トリグリセリドの形でエネルギー供給源として、プロスタグランジン等の生理活性脂質の原料として、生体膜二重層を形成するリン脂質の構成成分として、さらに、一部のタンパク質の翻訳修飾としての機能を有している。これまで生活習慣病を含めた様々な疾患との関連から、リポタンパク質や脂肪組織におけるトリグリセリドと生理活性脂質の研究が盛んに行われて来た。

生体膜リン脂質には二本の脂肪酸が結合しており、特に高等動物では、それらは飽和脂肪酸から高度不飽和脂肪酸まで多種の脂肪酸の組み合わせにより構成されている。しかし最近まで、異なる脂肪酸組成を持つそれぞれのリン脂質分子種の生体膜における機能はほとんど不明であった。近年脂質の質量分析技術が飛躍的に進歩し、さらに、分子生物学的にリン脂質に脂肪酸を導入する新たな酵素が発見されたことにより、生体膜におけるリン脂質脂肪酸鎖の形成機構、細胞生物学的意義、さらには生理的機能や疾患との予想外の関係が解明されてきている。本講演では、これまであまりヒトの健康や病態との関係が論じて来られなかった生体膜を構成するリン脂質の脂肪酸鎖の、生理的意義、疾患との関係について、私たちの結果を中心に最新の情報を提供したい。

生体膜リン脂質には、飽和脂肪酸から高度不飽和脂肪酸まで様々な脂肪酸が結合している。飽和脂肪酸はいわゆる「脂肪毒性 (Lipotoxicity)」の原因物質として特に生活習慣病との関連が示唆されている。しかし、その脂肪毒性発症の分子機構はまだ解明されていない部分が多い。我々は、培養細胞に飽和脂肪酸を負荷すると、小胞体ストレス応答・炎症性サイトカイン産生などの様々な細胞応答を引き起こすことを見出した。さらに、負荷した飽和脂肪酸が細胞膜リン脂質に取り込まれ膜リン脂質が飽和化することにより、受容体など細胞応答上流の膜タンパク質が活性化され下流シグナルが発生することを明らかにした。また、生理的状态でも飽和脂肪酸鎖のみを持つリン脂質が豊富な細胞集団が存在することが分かり、飽和脂肪酸含有リン脂質の生理的・病因的役割を紹介したい。一方、高度不飽和脂肪酸の中でアラキドン酸 (20:4) はプロスタグランジンなどの生理活性脂質の前駆体であることは非

常に有名であるが、膜リン脂質脂肪酸鎖としての意義は不明な点が多い。特にリン脂質の中でホスファチジルイノシトールはアラキドン酸を持つ分子種が圧倒的に多い。我々は、ホスファチジルイノシトールにアラキドン酸を導入する酵素 (LPIAT1) を世界に先駆け同定した。LPIAT1 ノックアウトマウスでは、胎児期の脳の形態形成異常・成体マウスでの NASH 様のフェノタイプを示すことを見出したが、最近ヒト LPIAT1 遺伝子の欠損あるいは SNP が見出され、ヒトでも LPIAT1 異常によりマウスと同様の症状を示すことが報告された。ホスファチジルイノシトールのアラキドン酸鎖が欠乏するとなぜこのような病態を発症するのか、その分子機構についても議論したい。

【プロフィール】

<略歴>

1979 年 東京大学 薬学部 卒業
 1979 年～1981 年 同薬学系研究科 修士課程
 1981 年～1984 年 同薬学系研究科 博士課程
 1984 年～1986 年 イリノイ大学食糧科学科 ポスドクトラルフェロー
 1986 年～1988 年 タフツ大学医学部生理学科 ポスドクトラルフェロー
 1988 年～1994 年 東京大学 薬学部 衛生化学裁判化学教室 助手
 1994 年～2000 年 東京大学 薬学部 衛生化学裁判化学教室 助教授
 (1997 年 大学院重点化により、東京大学 大学院薬学系研究科 衛生化学教室と名称変更、准教授)
 2000 年～2019 年 東京大学 大学院薬学系研究科 衛生化学教室 教授
 (2016 年～2018 年 東京大学 大学院薬学系研究科 研究科長)
 (2018 年～2019 年 (独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) レギュラトリーサイエンスセンター長 兼任)
 (2019 年 現在 (独) 医薬品医療機器総合機構 (PMD) 審査センター長／レギュラトリーサイエンスセンター長)
 (2019 年 東京大学 大学院薬学系研究科 名誉教授)
 (2019 年 東京大学 大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 健康環境医学工学部門 客員研究員)

日本脂質栄養学会特別賞受賞記念講演

脂質栄養の方向転換とそれを阻む強固な壁

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 研究員

奥山 治美

1950年代のコレステロール仮説が、最近まで脂質栄養学の主流であった WHOをはじめ、米国の政府部局、医学界、栄養学会などは、今も「飽和脂肪(S)とコレステロール、トランス脂肪の摂取を減らし、高度不飽和脂肪酸(実質的にリノール酸)を増やす」ことを勧めている。我々は日本脂質栄養学会を中心に、リノール酸摂取過剰とそれに伴う $\omega 6/\omega 3$ 比の上昇が多く、病気を増やしているとし、この比の小さいシソ・エゴマ油、魚介のEPA、DHAの摂取増を勧めてきた。近年、癌や心臓病を含む炎症性疾患に対する魚油 $\omega 3$ 脂肪酸の有効性が広く認められるようになったが、リノール酸については、産業、国益を優先する学派・行政による強固な壁があり、その過剰症についてのエビデンスが無視され続けてきた。

コレステロール低下医療は犯罪的？ LDL-C値が高いと動脈硬化が進展するという説は、医療従事者に刷り込まれている。ところが、(ア)LDL-C値の異常に高い少数の群(先天性遺伝因子FHの人が多く)を除いて、99%以上の人では、LDL-C値と心血管病の間に正相関がない、(イ)LDL-C値が高い群ほど長寿である、(ウ)スタチン類はLDL-C値を効果的に下げるが、心血管病死を減らさない、(エ)逆に、スタチンが心血管病を発症させるメカニズムがわかってきた。医療界に対し、“なぜ、LDL-C値を下げるのか、という問題提起がされている。

脳卒中・認知症予防の脂質栄養 高齢者はとくに脳卒中を恐れる。現在、認知症の医療費は十数兆円/年に及ぶ。医療界の常識とは異なり、LDL-C値が高い群ほど脳卒中発症は少なく、また急性発作後の予後がよい。動物実験の結果とも合い、飽和脂肪とコレステロールの摂取が多い群ほど脳卒中発症は少ない。これに対し、数種の植物油(菜種油、オリーブ油、水添大豆油など)はスタチン、ワルファリンと共に、ビタミンK2-オステオカルシン・リンクの阻害を介して、多くの生活習慣病を発症させている。

日本人が直面する緊急課題 現在日本人は、高い平均余命をエンジョイしている。しかし、人口減少率、低体重児出生率、痴呆症有病率も世界のトップであり、“こころの病気”に悩む人も増えている。誤った脂質栄養が、この趨勢に拍車をかけている。この方向転換は、日本人が直面している緊急課題である(日本人は絶滅危惧民族—誤った脂質栄養が拍車、中日出版、2019)。

【プロフィール】

1939年徳島県生れ、1968年東京大学・院・修了（薬博）。1972年-名古屋市立大学・薬・助教授、教授、2005-12年 金城学院大・薬・教授として奉職。米国ペイラー医科大学、イリノイ大学、大連医科大学、大連大学、富山大学などの客員教授を歴任。日本脂質栄養学会の創立に参画し、初代会長（1992-98年）。ランズ栄養功労賞、2017年瑞宝中授章受章。日本脂質栄養学会のメンバーと共に、「リノール酸摂りすぎ症候群、コレステロールの高値は長寿の指標、数種の植物油脂による脳卒中促進・環境ホルモン作用、ビタミン K2- オステオカルシン連系の阻害による生活習慣病発症のメカニズム」、などを公表。2012年、大動脈解離で名古屋徳洲会病院に搬送、心臓血管外科チームに命を救われ、テルモ社の人工血管をつけて復帰、現在に至る。

最近の論文

- ・ 奥山治美、本当は危ない植物油、その毒性と環境ホルモン作用、角川 one テーマ 21、2013 年
- ・ 奥山治美ほか、糖尿なのに脂質（あぶら）が主因、日本脂質栄養学会、2017 年
- ・ Okuyama H ら、Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8:189-99.
Okuyama H ら、Medicines and Vegetable Oils as Hidden Causes of Cardiovascular Disease and Diabetes. *Pharmacology* 2016; 98:134-70.

S1-1

スポーツフードの研究・開発のその先にあるロコモ・フレイル対策

早稲田大学 ナノ・ライフ創新研究機構
規範科学総合研究所ヘルスフード科学部門

矢澤 一良

科学的なエビデンス、機能のメカニズムの理論的根拠と安全性を有する機能性食品にフォーカスをあてて、スポーツ機能向上、健康の維持増進、QOL改善に役立つような食品・機能性成分の研究開発が活発である。

ヒトの健康は「体・脳・心の健康」により成り立ち「メタボリックシンドローム」、ストレス障害、「ロコモティブシンドローム」などの発症を未然に防ぐ「予防医学」に止まらず、過負荷をかけた後の「超回復」や筋力増強による「運動機能の向上」の方向性も有する。ここにおいて重要なことは、栄養・運動・休養のバランスを取ることである。近年筋細胞から分泌されるミオカインというサイトカインが数々発見され、全身機能に深く関わり、また認知症予防にもなる事が示唆されている。これは「筋脳相関」とも呼べる。

メカニズム論から言えば、抗疲労系成分、エネルギー生産系成分、抗酸化系成分、血流改善成分、ロコモティブシンドローム（骨・関節・筋肉）予防改善成分・・・などが考えれるが、脂質栄養の視点、より広くは脂溶性成分の視点からは多くの機能性成分が推奨できる

トップアスリートを理想の健康体と思うことは必ずしも正しくはない。しかしながら一般スポーツ愛好者や競技志向の人たちにとって、健康体以上のより高次のパフォーマンスを得ることは理想であり、いわゆる QOL 向上を目的としてスポーツ系ヘルスフードはますます利用されると考えられる。

スポーツ科学の実践においては各分野からのトレーナーを必要とするが、ニュートリショントレーナーと共に、多様化する競技内容やライフスタイルに対応するヘルスフードトレーナー（高度管理栄養士）の存在が忘れがちである。

2020 年オリンピック・パラリンピック東京開催に向けて、多くの一般人がスポーツに興味を示すこのタイミングにて、一過性のブームに終わらない真に健康に寄与するスポーツ科学を生活習慣に取り込む事が重要である。むしろその数年後に起こる「団塊世代の後期高齢者化」の方が重要案件である。

スポーツ系ヘルスフードの開発における基礎研究の応用により、「ロコモティブシンドローム」「サルコペニア」「フレイル」等を未然に防ぐことが出来ると考えており、「要支援」状況から「要介護」に発展して、「認知症」への進展に歯止めをかけるためにも、この分野の基礎研究と応用研究の社会的重要性が評価されて来ている。

ではどれだけスポーツフードに脂質栄養学が貢献をしているのでしょうか？
また実践者や指導者に基本的また最新の知識が行きわたっているのか？
調査からは、充分とは言えない状況と思われる。

【プロフィール】

<略歴>

- 1972 年 京都大学・工学部・工業化学科（福井三郎教授）卒業
- 1973 年 （株）ヤクルト本社・中央研究所入社、微生物生態研究室勤務
- 1986 年 （財）相模中央化学研究所入所（主席研究員）
- 1989 年 東京大学より農学博士号を授与される
- 2002 年 東京水産大学大学院（現東京海洋大学大学院）水産学研究科
ヘルスフード科学（中島董一郎記念）寄附講座（客員教授）
- 2012 年 東京海洋大学 特定事業「食の安全と機能（ヘルスフード科学）に関する研究」プロジェクト（特任教授）
- 2014 年 早稲田大学ナノ理工学研究機構 規範科学総合研究所ヘルスフード科学部門（研究院教授）
- 2019 年 早稲田大学ナノ・ライフ創新研究機構規範科学総合研究所ヘルスフード科学部門（部門長）

<主研究テーマ>

1. 予防医学的食品・医薬品素材に関する研究
2. 海洋資源の有効利用に関する研究
3. 天然物の生理活性成分の探索と薬理学的研究
4. 微生物の新しい機能の探索に関する研究
5. 脂質栄養学

<受賞>（DHA/EPA に関する研究の功績に対する評価による）

- ・1994 年 日本脂質栄養学会より学会賞「ランズ産業技術賞」を授与される。
- ・2006 年 マリンバイオテクノロジー学会より学会賞「岡見賞」を授与される。

<学術活動・社会活動>

熊本保健科学大学（客員教授）、中国瀋陽薬科大学（客員教授）、日本脂質栄養学会（評議員・理事）、日本機能性食品医用学会（理事）、マリンバイオテクノロジー学会（理事）、日本臨床栄養協会（理事）、健康・長寿研究談話会〔旧ホスファチジルセリン研究会〕（会長）、アスタキサンチン研究会（世話人）、日本アントシアニン研究会（会長）、「日本を健康にする！」研究会（会長）、NPO 法人健康食品フォーラム（理事）、日本農芸化学会（代議員）、日本黒酢研究会（会長）、クリルオイル研究会（会長）、ヒアルロン酸機能性研究会（会長）、ノビレチン研究会（会長）、パラミロン研究会（会長）、昆布の栄養機能研究会（代表理事）、など

S1-2

スポーツニュートリションとしての エイコサペンタエン酸高含有魚油の可能性

日本水産株式会社 食品機能科学研究所

柳本 賢一

我々は、エイコサペンタエン酸（EPA）の循環器系への機能や抗炎症作用に関する研究を長年実施してきた背景から、これらの機能がスポーツに関連する生理機能領域においても有効性を示す可能性に着目した。

まず循環器系への機能からは、スポーツにおける全身持久力への効果が期待できる。EPA やドコサヘキサエン酸（DHA）等の n-3 系多価不飽和脂肪酸が、血管内皮機能を改善する報告は多数あるが、スポーツ競技者に対する介入試験においても EPA 高含有魚油の摂取による血管内皮機能と全身持久力への影響が検証されている。Zebrowska らは、血管内皮機能の指標の一つである FMD（Flow Mediated Dilation：血流依存性血管拡張反応）の改善とともに、全身持久力の指標である最大酸素摂取量が EPA 高含有魚油の摂取により向上した結果を報告している。我々の研究においても、EPA 高含有魚油の摂取により同一強度の運動時に消費される酸素量が低下することが確認された。この結果は、運動効率の向上、すなわち全身持久力の向上を示唆するものである。また、全身持久力の向上は、運動時の辛さやきつさを示す自覚的運動強度の改善にも関係し、運動時のきつさの指標となるこの主観評価においても EPA 高含有魚油の摂取が有効性を示す示唆を得ている。

また、EPA の抗炎症作用から、スポーツによる遅発性筋痛等の筋損傷に効果を発揮することが期待されたため、我々はヒトへの介入試験を実施した。その結果、複数回のヒト試験により筋損傷に伴う遅発性筋痛に対する主観評価の改善、最大随意筋力の低下抑制、関節可動域の制限緩和効果が明らかになっている。

EPA 高含有魚油のこれらの機能は、スポーツによる身体的ダメージの軽減を示す効果である。スポーツによる身体的ダメージの軽減は、スポーツトレーニングの質と継続性を高める重要な機能である。質の良いトレーニングの継続は最終的にパフォーマンスの向上に繋がることが期待されることから、2020 年に迫った東京オリンピックに向けても EPA の価値は益々高まると考える。本シンポジウムにおいて、スポーツにおける脂質栄養、スポーツニュートリションとしての EPA 高含有魚油の可能性と効果を実際の研究結果を基に説明する。

【プロフィール】

<略歴>

2000 年 名古屋大学大学院生命農学研究科卒業
2000 年 日研フード(株) 老化制御研究所入社
2001 年 米国カリフォルニア大学デービス校派遣研究員
2005 年 日本水産(株) 食品機能科学研究所入社
現在 日本水産(株) 食品機能科学研究所 機能性素材開発課 課長

<主な研究>

水産物由来の脂質の生理機能研究全般

S1-3

スポーツとサチャインチオイル

東京農業大学生物産業学部

○南 和広、檜村 修生

これまでに ω 3系脂肪酸である α -リノレン酸は、脂肪酸分解酵素を活性化することが明らかにされている。脂肪酸分解酵素の活性化は運動時脂質代謝において重要な役割を担うことから、我々はラットを用いて長期的 ω 3系不飽和脂肪酸投与が持久的運動時の脂質代謝に与える影響を検討した。投与する ω 3系脂肪酸には、トウダイグサ科の蔓性（まんせい）植物で、南米アマゾン地帯が原産であるサチャインチの実を絞って得られるオイル（サチャインチオイル）を使用した。このサチャインチオイルは α -リノレン酸を約50%含有すると同時に、抗酸化作用成分であるビタミンEを約200 mg/100 g含有し酸化にも強い特徴を有している。この検討の結果、サチャインチオイルに含まれる ω 3系不飽和脂肪酸（ α -リノレン酸）は、骨格筋でのヒドロキシル CoA 脱水素酵素活性を亢進させることが明らかになった。さらに、ヒドロキシル CoA 脱水素酵素活性は運動を負荷することでさらに亢進することも明らかとなった。

また、共同研究者である檜村らは、重症の熱中症患者において、臓器における脂肪酸をエネルギー基質とした β 酸化系脂質代謝が極端に低下することに着目し、熱中症発症モデルラットを用いて、サチャインチオイルの投与が熱中症発症に与える影響を検討した。検討の結果、サチャインチオイルの長期投与により、暑熱曝露下運動時において、 β 酸化系脂質代謝が亢進することを明らかにした。これは、骨格筋や組織における脂質エネルギーの枯渇を防ぎ、組織・臓器の代謝不全の予防につながることを期待される。

さらに、 ω 3系脂肪酸は脂質代謝以外にも、循環器系疾患の予防や血管内皮機能の改善効果を有する機能性成分として報告されている。そこで、我々は血流依存性血管拡張反応（FMD）を血管機能指標として非侵襲的にサチャインチオイルの投与がヒト血管機能に与える影響を検討した。この検討の結果、サチャインチオイルがFMDを促進させることが確認された。FMDは最大運動時に近似した血流量が再現されることから、運動時の血管機能改善などへの応用が期待される。

【プロフィール】

＜略歴＞

東京農薬大学生物産業学部食香粧化学科 教授 専門分野 運動生理学、環境生理学
東京学芸大学大学院教育学研究科保健体育専攻（修士課程）修了修士（教育学）、
東京農薬大学大学院農学研究科環境共生学専攻（博士後期課程）修了博士（環境共生学）
平成 21 年滋賀県立大学人間文化学部生活栄養学科 同大学院人間文化学研究科准教授、
平成 24 年東京農薬大学生物産業学部食香粧化学科、同大学院生物産業学専攻

＜受賞歴＞

平成 21 年日本臨床生理学会優秀論文賞、平成 24 年日本ウォーキング学術賞（江橋賞）

S2-1

リポクオリティと脂質栄養

慶應義塾大学薬学部・薬学研究科 代謝生理化学講座
理化学研究所生命医科学研究センター メタボローム研究チーム
横浜市立大学大学院生命医科学研究科 代謝エピゲノム科学研究室

有田 誠

生体内には多くの種類の脂肪酸が存在しており、その質の違いや代謝バランスの変化はヒトの健康維持と密接な関係があると考えられている。魚食中心であった日本人の食環境が西洋食に置き換わってきたことで、脂肪酸の質（脂肪酸クオリティ）、すなわちエイコサペンタエン酸（EPA）やドコサヘキサエン酸（DHA）などの ω 3脂肪酸の減少と、リノール酸やアラキドン酸など ω 6脂肪酸の増大が認められ、そのことと心血管病やメタボリックシンドロームのリスク増大との関係性が示唆されている。一方で近年の質量分析技術の進歩は、質の異なる脂肪酸分子種の代謝、分布、動態を詳細に捉えることを可能にした。我々は、生体内の脂肪酸やリン脂質の代謝を網羅的かつ定量的に把握するためのメタボローム解析システムを構築し、炎症・代謝性疾患の制御において脂肪酸代謝バランスが重要であることを示してきた。中でも、EPA や DHA など ω 3脂肪酸が体内で脂肪酸オキシゲナーゼ（COX, LOX, CYP など）により活性代謝物に変換され、生体調節機能を発揮していることを見出してきた。また、微生物と宿主との相互作用において、腸内細菌が産生するユニークな脂肪酸代謝系および機能性脂質に着目した研究を進めている。これら内因性の炎症制御性物質をメタボローム解析により包括的に捉え、その生成機構や作用機構を分子レベルで明らかにすることは、炎症を基盤病態とする疾患の病態解明および新しい機能性食品素材の開発などにつながる事が期待される。

参考：新学術領域「リポクオリティ」ホームページ
<https://sites.google.com/site/lipoqualityjpn/>

【プロフィール】

専門分野：脂質生化学、分子生物学

1992 年 東京大学薬学部卒業

1997 年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了、博士（薬学）

1997 年 東京大学大学院薬学系研究科・助手

2000 年 日本学術振興会海外特別研究員

2003 年 Instructor, Harvard Medical School

2007 年 東京大学大学院薬学系研究科・准教授

2014 年 理化学研究所生命医科学研究センター・チームリーダー
横浜市立大学大学院生命医科学研究科・大学院客員教授

2015 年 文部科学省新学術領域研究「リポクオリティ」領域代表

2016 年 慶應義塾大学薬学部・教授
理研、横市大は引き続き兼任

S2-2

腸内細菌が作り出す新たな機能性脂肪酸について

京都大学大学院 農学研究科 応用生命科学専攻

○岸野 重信、小川 順

我々は、食事由来脂肪酸が腸内細菌によりどのように代謝されるかに着目し、腸内細菌を対象に不飽和脂肪酸代謝を調べた結果、腸内細菌に特異な様々な不飽和脂肪酸代謝を見出した。例えば乳酸菌 *Lactobacillus acidophilus* は複数の脂肪酸水和酵素を有しており、不飽和脂肪酸を水和反応により様々な水酸化脂肪酸へと変換する。また、乳酸菌 *Lactobacillus plantarum* は、不飽和脂肪酸飽和化代謝を有しており、4つの酵素（水和脱水酵素、脱水素酵素、異性化酵素、エノン還元酵素）を活用して二重結合を飽和化し、その際に水酸化脂肪酸、オキソ脂肪酸、エノン型脂肪酸、共役脂肪酸、など多種多様な修飾脂肪酸を作り出す。またこれらの修飾脂肪酸は、宿主の代謝では得られず、腸内細菌依存的に生産されることも明らかにした。次に、腸内細菌が作り出すこれらの修飾脂肪酸がヒトに対してどのような生理機能を有するかに着目した。しかしこれらの修飾脂肪酸は入手不可能なことから、乳酸菌由来酵素を活用し、様々な中間体を高純度で生産する技術を構築した。高純度に精製した中間体を用い、生理機能評価を試みたところ、水酸化脂肪酸やオキソ脂肪酸に腸上皮バリア保護、抗肥満、抗糖尿病活性、免疫制御活性、酸化化活性、抗菌（ヘリコバクターピロリ）活性などを有することを見出した。リノール酸の初期代謝物の1つである 10-ヒドロキシ-cis-12-オクタデセン酸（HYA）は、さまざまな生理機能を示し、臨床試験（無作為化二重盲検プラセボ対照交差試験）で食後の血糖値上昇を抑制することを見出した。現在、乳酸菌を用いた HYA 生産プロセスも開発している。

本シンポジウムでは、腸内細菌による食事由来脂肪酸代謝について、さらに代謝産物の生理機能について紹介する。

【プロフィール】

専門分野：応用微生物学

2005 年 3 月 京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻博士後期課程修了、博士（農学）

2005 年 4 月 京都大学大学院農学研究科 産官学連携研究員

2006 年 4 月 京都大学大学院農学研究科産業微生物学講座寄附講座 助手

2007 年 4 月 同上 助教

2009 年 4 月 同上 特定助教

2011 年 10 月 京都大学大学院農学研究科 助教

2018 年 8 月 同上 准教授

S2-3

脂質栄養はメンタルヘルスを支えるか

国立がん研究センター 社会と健康研究センター

松岡 豊

食・栄養は、非感染性疾患における最大の危険因子であるが、うつ病を始めとする精神疾患の発症と経過にも影響を及ぼすことが報告されつつある。うつ病や不安症リスクの低下に関連する食・栄養として、魚食・オメガ3系脂肪酸(ω 3)が示唆されている。本講演では、魚食・ ω 3に関する演者らの研究を含めて、ランドマーク的な先行研究の具体例を紹介する。

多国間のうつ病と魚消費量の関連を検討した生態学的研究をきっかけに、 ω 3のうつ病に対する影響を検討するコホート研究やうつ病に対する ω 3の治療効果を検討する臨床試験が行われてきた。メタアナリシスにより、魚食及び ω 3の摂取がうつ病予防に有効であること、特にエイコサペンタエン酸が大うつ病者の治療に有効であることが確認された。演者は、わが国最大の地域住民コホート研究を用いて、魚食及び ω 3摂取量とうつ病発症の関連を縦断的に検討した。魚食量が少ない群に比して、魚食量の多い群では、うつ病のリスクが低下すること、エイコサペンタエン酸とドコサペンタエン酸の摂取量が多い群で、それぞれうつ病のリスクが低下すること(Matsuoka et al, 2017)を見出した。急性感症候群やがんに伴ううつ病では、血清リノール酸高値がうつ病リスクに関連していた(Yamashita et al, 2017; Noguchi et al, 2019; Okubo et al, 2018)。身体疾患の存在は、脂肪酸とうつ病の関連に影響を及ぼすのかもしれない。演者は、世界に先駆けて脂質栄養による心的外傷後ストレス障害(PTSD)の予防・症状軽減の可能性にも取り組んできた。事故直後の血清エイコサペンタエン酸・アラキドン酸高値がPTSD発症リスクを低下させること(Matsuoka et al, 2013)、 ω 3は女性の災害関連PTSD症状を軽減すること(Nishi et al, 2012)、事故後のPTSD症状を予防しないが(Matsuoka et al, 2015)、精神生理反応を抑制すること(Matsumura et al, 2017)を報告した。また、血清アルファリノレン酸とがん再発不安に負の相関があることを見出した(Okubo et al, 2018)。 ω 3の抗不安効果についてメタアナリシスで検討したところ、 ω 3摂取は不安症状の軽減に関連することを明らかにした(Su et al, 2018)。多価不飽和脂肪酸はメンタルヘルスを支えるうえで重要な栄養であることは確かであろう。

【プロフィール】

1993年東京慈恵会医科大学卒業。内科研修を経て、精神医学を専攻。2000年研究医に転向。食の観点から心身の健康を保ち、うつ病や不安を予防する臨床疫学に興味を抱き、がん、心筋梗塞、交通事故のサバイバーを対象にした研究に従事。2003年国立精神・神経センター精神保健研究所室長、2016年国立がん研究センター社会と健康研究センター健康支援研究部長、2018年東京慈恵会医科大学連携大学院教授兼務。日本脂質栄養学会理事・第26回大会長、国際栄養精神医学会副代表。精神保健指定医、博士（医学）。専門分野は精神保健、栄養精神医学。

ランチョンセミナー 1

森永ミルクココア 100 周年記念 森永製菓におけるココア開発史とカカオ研究

①森永ミルクココア開発史

(第一商品開発センター・西 崇子)

森永製菓が1919年にミルクココアの発売を開始してから今年で100周年を迎える。当社は長年に渡り、時代や生活スタイルの変化に合わせ様々な製品を開発し市場に送り出し続けてきた。現在にいたるまで、ココアの嗜好性、機能性、情緒性の訴求を目標に研究開発を続けており、森永ミルクココアを主力とし長年に渡りカテゴリトップシェアを維持してきた。今回、ミルクココア発売当時の歴史、この100年の主要製品の変遷やマーケティングのトピックスについて紹介する。

②森永ココアの健康研究の歩み

(健康科学研究センター・稲垣 宏之)

ココアはマヤ、アステカなどの中南米古代文化圏では王侯貴族だけが飲むことを許された貴重な飲物であったが、それは医学が未発達だった時代にカカオ豆が健康や活力に及ぼす何らかの効果を実感していたためと考えられる。当社はチョコレートの創傷治癒促進効果をきっかけとして、カカオの健康効果に関して20年以上研究を続けてきた。当社が見出してきたココアの抗菌、抗ウィルス、口腔衛生、末梢血流改善、整腸などの幅広い健康機能、さらに高齢化社会の課題解決につながる研究成果について紹介する。

③森永ココア カカオ 90 スティックの開発について

(健康科学研究センター・西村 栄作)

この度、三つの機能性（血圧、整腸作用、柔軟性・バランス感覚維持）と二つの機能性関与成分（カカオフラバノール、カカオリグニン）を有する機能性表示食品を発売した。カカオフラバノールとカカオリグニンはいずれも他社では受理実績のない成分であり、機能性においても柔軟性・バランス感覚維持はこれまでに受理されたことのない新しい領域でのヘルスクレームである。当社が行ってきたカカオ研究の成果を集約した機能性表示食品「森永ココア カカオ 90 スティック」について紹介する。

【プロフィール】

<略歴>

西 崇子

2001 年 九州大学農学部 卒業

2001 年 森永製菓 入社

主にココアを中心とした粉末飲料の開発やチョコレート製品の開発に従事

現在、研究所・チョコレートココア開発リーダー

稲垣 宏之

1986 年 北里大学 卒業

1986 年 北里研究所病院 研究部 研究員

1997 年 名古屋大学大学院 医学研究科 博士（医学）取得

2000 年 森永製菓 入社

ココア、甘酒など食品の生理機能と機能性成分ポリフェノールの吸収に関する研究に従事

現在、研究所・健康科学研究センター所属

西村 栄作

1995 年 森永製菓 入社

2004 年 千葉大学大学院 博士（理学）取得

現在、研究所・健康科学研究センター・健康訴求評価グループマネジャー

所属業界団体：健康食品産業協議会（監事・ガイドライン分科会長）

健康と食品懇話会（監事）

ランチョンセミナー2

脂質メディエーターを標的とした 網羅解析プラン (Mediator Scan) の開発とその応用例

ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社
堀内 雄太

近年、多様な生理活性作用を持つ「脂質メディエーター」と呼ばれる物質群の機能に注目が集まっており、炎症やアレルギー、免疫のほか、がんなどの分野においてもその研究が進んでいる。例えば、アラキドン酸から産生されるプロスタグランジン類やロイコトリエン類などのエイコサノイドは第1世代脂質メディエーターと呼ばれ、それらの受容体や産生酵素を標的とした薬剤が多く開発されている。第2世代脂質メディエーターと呼ばれるリゾリン脂質は、リゾホスファチジン酸 (LPA) に代表されるように、細胞増殖やアポトーシスの制御といった多様な働きを有することが明らかになっている。また、第3世代脂質メディエーターの ω 3脂肪酸 (DHA, EPA など) やその代謝物は抗炎症作用を示し、食事における栄養バランスの観点からも興味を集めている。他にも、ステロイド骨格を持つ胆汁酸のうち特に二次胆汁酸は、腸内細菌によってのみ産生されることから、宿主の代謝変動と腸内細菌叢とをつなぐ手がかりとして注目されている。そこでHMTでは、これら多様な脂質メディエーター計400種の網羅解析を実現する新たなプラン「Mediator Scan」を開発した。

今回は、絶食時間の異なるラットの血液における代謝物質の変動や、脂肪細胞の分化過程における培養上清中の代謝物質の変動などを例として、Mediator Scanによって得られた分析結果を紹介する。特にラットの代謝変動解析においては、リゾリン脂質や脂肪酸、アシルカルニチンから示唆される β 酸化とエネルギー供給、 ω 6や ω 3系のオキシリピンの変化に伴う炎症/抗炎症バランス、二次胆汁酸の変化から垣間見える腸内細菌の関与など、示唆に富むデータが得られた。また、いずれの試料においてもCE-MSによるイオン性代謝物質の網羅解析を同時に行っていることから、エネルギー代謝に関連する物質の変動についても併せて解析を行い、多様な代謝物質を網羅的に分析することの有用性についても論じたい。

【プロフィール】

- 2016 年～2018 年 日本学術振興会 特別研究員
膜タンパク質 Yip1A の機能解析に従事
- 2018 年 東京大学大学院総合文化研究科 博士（学術）取得
マウス脾 β 細胞におけるピルビン酸キナーゼの機能解析に従事
- 2018 年～現在 ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社
主にメタボローム解析の結果についての更なる解析や生物学的な解釈
を行う業務に従事
(その他、共同研究やセミナーの実施等も担当)

O-1

人乳脂肪酸組成の最近の傾向と簡易的脂肪酸計測法の開発 Fatty acid composition in human breast milk, recent tendency and a new technique.

¹⁾ 岐阜大学 フェロー、²⁾ 岐阜大学 工学部、³⁾ Bonyu. lab
○吉田 敏^{1) 2)}、大橋 憲太郎²⁾、大塚 愛子³⁾、荻野 みどり³⁾

【目的】 油母乳の脂肪酸組成情報は、母体の健康と乳幼児の発達・健康状態を観察・予測するうえで有用であり、特に母乳中のドコサヘキサエン酸（DHA）、アラキドン酸（AA）などの脂肪酸バランスは、乳幼児の脳神経系等の発達にとっても重要であると考えられている。しかし、授乳期の母親が自らの母乳の栄養・脂肪酸の状態を知ることは容易ではなく、検査サービスも多くはないため、母親が授乳期の栄養状態に不安を抱えることが多いという現状がある。2018年に始まったBonyu.lab社の検査サービスβ版で、得られた少量の母乳試料50検体以上の脂肪酸組成とフーリエ変換赤外（FTIR）スペクトルを測定する機会があり、その結果をもとに新しく機械学習により解析し、今後の検査サービスの基礎ができたので、報告する。

【方法】 母乳の脂肪酸組成は、匿名化した解凍直後の均一化した母乳を用い、既報に従った脂質抽出法とメチルエステル化法により得られた脂肪酸メチルエステル体を、外部標準法を用い中鎖脂肪酸からC22:6n-3までGCMS法にて測定定量した。母乳の脂質・タンパク質・糖質の3栄養成分量は、成分表示のある市販牛乳および既知量のトリオレイン・カゼイン・乳糖の混合物を基準として、FTIR法により検量線を作り、各成分を算出した。母乳のFTIRスペクトルから脂肪酸組成比（AA/DHA等）の予測は、Convolutional Neural Network（CNN）等深層学習の手法によりTrainingとEvaluationを行い、未知試料のAA/DHA比の評価を行った。

【結果】 今回測定した当初の53検体の脂肪酸組成（%（w/w））の平均値は、DHAが0.4（±0.2）、AAが0.5（±0.2）、 α リノレン酸が1.1（±0.2）で、AA/DHA比の平均値は1.4（0.5~2.4）であった。これまで報告されている日本人の母乳脂肪酸の平均値と比較して、特にDHAが少なく、AA/DHA比は大きく欧米を中心とした世界的な平均値1.5に近づいていた。母乳のFTIRスペクトルからのAA/DHA比の予測では、CNNによる実測値-予測値相関を見ると再現性良くn=20程度で相関係数0.85を超える結果も得られた。

【考察】 従来80年代以降の日本人母乳のAA/DHA比は、0.4～0.5との日本からの報告が多かったが、今回測定した母乳試料はその3倍程度の高い値を示したので、何らかの食事指導が必要なレベルであることが判明した。母子の健康維持のためには、今後母乳脂質栄養成分のきめ細かな簡易的検査サービスも必要であると思われる。

O-2

食品素材に含まれるセラミドの簡便な定量方法 A convenient method for determination of creamed in foodstuffs

¹⁾ 徳島大院・社会産業理工、²⁾ 徳島大院・医歯薬、³⁾ 銀座トマト
○田中 保¹⁾、森戸 克弥²⁾、Hasi Rumana Yesmin²⁾、林 順司¹⁾、川上 竜巳¹⁾、
金丸 芳¹⁾、若山 睦³⁾、近藤 千恵子³⁾、福田 達也²⁾、小暮 健太郎²⁾

【目的】 セラミドは皮膚角質層における重要な保水成分であり、セラミドの皮膚への塗布が潤いを回復すると言われている。化粧品に使用されるセラミド源は食品素材が多く、動物、植物、微生物由来のセラミドが市販されている。セラミドの定量には誘導体として液体クロマトグラフィー (LC) を用いて検出する方法や、LC/質量分析 (MS) で分子種別に検出する方法、脂肪酸メチルをガスクロマトグラフィーで検出する方法などが報告されているが、高額機器が必要で前処理も煩雑である。今回、我々は TLC とプリムリン発光を用いた簡便な定量法を開発した。

【方法】 種々の食品素材や化粧品素材より Bligh & Dyer 法を用いて総脂質を抽出した。総脂質を 0.1M KOH/95%メタノール溶液中で 60° C に加熱し、アルカリ加水分解を行った。得られた脂質の TLC を行い、プリムリンを噴霧した後、UV 下で発色するプレート上のバンドを撮影した。撮影したデジタルイメージから対応するバンドの発色強度と面積を求め、同時展開した標準品セラミドを用いた検量線から定量を行った。バンドに含まれる脂質の構造確認は LC/MS で行った。

【結果、考察】 TLC 上で検出された候補のバンドの LC/MS 解析から、セラミドのバンドを確定した。キャベツに含まれるセラミドは t18:1/22:0h, t18:1/23:0h, t18:1/24:0h が主要分子種であった。標準品のセラミドを用いた検量線からキャベツ葉のセラミド含量を求めたところ、約 5 nmol/g 湿重量であり、既に報告されている値とほぼ同程度であった。この方法を用い、化粧品材料に用いられるバラ由来の培養細胞粉末のセラミドを測定した結果、約 310 nmol/g 乾燥重量で、LC/MS 解析からその主要分子種は t18:1/22:0h, t18:1/23:0h および t18:1/24:0h あることがわかった。

O-3

カノーラ油毒性におけるレニン・アンギオテンシン系の関与と性差 Renin-angiotensin system and sex-difference in canola oil toxicity

¹⁾ 金城学院大・薬、²⁾ 北里大・医療衛生、³⁾ 岐阜薬科大・薬、

⁴⁾ NGO 日本食品油脂安全性協議会

○西川 真衣¹⁾、内藤 由紀子²⁾、大原 直樹¹⁾、立松 憲次郎³⁾、
宮澤 大介¹⁾、奥山 治美^{1) 4)}

【目的】 脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) のカノーラ油毒性におけるレニン・アンギオテンシン系の関与の有無とその性差について調べた。

【方法】 AIN-93 組成の基礎飼料に脂肪源として大豆油 (対照) またはカノーラ油を 10w/w% 加えた飼料を雌雄 SHRSP に 8 週間摂取させた後、屠殺して血漿中レニンおよびアンギオテンシン II 濃度を測定した。また、腎のレニン、肺および腎の ACE と ACE2、肝のアンギオテンシノーゲン、腎のレナラーゼの mRNA 発現を PCR 法で測定した。

【結果】 雄の血漿中レニン濃度は対照群 459.3 ± 22.7 、カノーラ油群 752.5 ± 97.1 pg/mL ($p < 0.01$, $n = 12$)、アンギオテンシン II 濃度は対照群 46.4 ± 5.5 、カノーラ油群 66.9 ± 6.5 pg/mL ($p < 0.05$, $n = 10$) と、いずれもカノーラ油摂取で有意に上昇した。雌では群間差がなかった。雄の腎レニンおよび ACE mRNA 発現は、カノーラ油群でそれぞれ対照群の 5 および 2 倍であった (それぞれ $p < 0.05$, $n = 6$)。このとき腎の ACE2 mRNA 発現は増えたが ACE2 発現 / ACE 発現は半減した ($p < 0.05$, $n = 6$)。雌ではいずれの mRNA 発現にも影響がみられなかった。なお、肺の ACE、肝のアンギオテンシノーゲンおよび腎のレナラーゼ mRNA の発現にはカノーラ油摂取の影響がみられなかった。

【考察と結論】 我々はカノーラ油毒性の標的臓器は性腺であることを報告しているが、雄では腎レニン・アンギオテンシン系も影響を受けることがわかった。これまでに精巣のテストステロン、卵巣のエストラジオール産生がともに抑制され、これらのステロイドの産生に関わる酵素群の mRNA 発現に影響があることを報告してきたが、短命化や腎および心組織の傷害は雄のみで認められている。雄ではテストステロン産生の低下と副腎のアルドステロン産生の増大がリンクしており、アルドステロン増大が心血管傷害に関連すると考えられる。今回、レニン・アンギオテンシン系の活性化が確認されたことから、雄では腎傷害が比較的早くから認められることを踏まえると、カノーラ油摂取による精巣および腎傷害はともに毒性機序に関わると考えられる。また、雌雄で性腺への影響が認められたにもかかわらず毒性に性差がみられることは、テストステロンがその鍵を握っていることを示唆する。

O-4

沖縄県久米島町の児童・生徒における心血管代謝リスクスコア と血中脂肪酸及び不飽和化酵素活性指標との関連 Association between serum fatty acids and cardiometabolic risk score in children living in Kumejima

¹⁾ 十文字学園女子大学、²⁾ 女子栄養大・短期大学部、³⁾ 女子栄養大・院
○安里 要¹⁾、岩間 範子²⁾、川端 輝江³⁾

【目的】 近年、沖縄県では糖尿病や心血管疾患等による早期死亡が増加しており、平均寿命の伸び率は著しく低下している。このような生活習慣病に関わる代謝危険因子は、体内の脂肪酸組成と関連があることが知られているが、国内における健康な小児の集団を対象としたデータは限られている。そこで、本研究では、沖縄県の久米島町における児童・生徒の心血管代謝リスク (Cardiometabolic risk : CMR) スコアを算出し、血清中脂肪酸組成との関連を検討した。今回は飽和脂肪酸及び一価不飽和脂肪酸、不飽和化酵素活性指標の関連についての報告を行う。

【方法】 2015年4月～6月の久米島町実施の健康診断に参加した小学校5年生から高校3年生のうち、健康診断データ及び食事記録、血中脂肪酸分析値の揃った459人を対象とした。CMRスコアは、腹囲、身長で補正した収縮期血圧及び拡張期血圧、中性脂肪、HDLコレステロール、HOMA-IR、それぞれのZスコアを算出し、合計した値とした。その際、収縮期血圧及び拡張期血圧は両方の平均値、HDLコレステロールはマイナス1をかけた値を使用した。血清中脂肪酸組成(重量%)は、健康診断の残余血清を用い、グリセロリン脂質をナトリウムメトキシドでメチルエステル交換後、ヘキサンで抽出し、ガスクロマトグラフィーで分析した。脂肪酸不飽和化酵素活性は、生成物/前駆体比率であるSCD16 (16:1/16:0)、SCD18 (18:1n-9/18:0)を計算した。食事摂取状況、身体活動は質問票により得た。CMRスコアと脂肪酸組成の関連は、年齢、性別、身体活動、エネルギー摂取量を調整した線形回帰式を用いた。

【結果及び考察】 血清脂肪酸とCMRスコアの関連について、回帰分析を行った結果、飽和脂肪酸の16:0はCMRスコアと正の関連のある一方、17:0及び20:0は負の関連を示した。一価不飽和脂肪酸である16:1及び18:1n-9では、CMRスコアと正の関連を示し、SCD活性指標も同様に正の関連を示した。奇数鎖や長鎖の飽和脂肪酸の高値が糖尿病発症の低リスクと関連していることや、SCD活性指標の高値は、成人のメタボリックシンドローム等と関連があることが報告されており、本研究はそれら先行研究と類似した結果であった。久米島町の子どもにおいても、将来の生活習慣病発症と血中脂肪酸組成が関わっている可能性が示された。今後は、詳細な食事等の要因も含めた関連を検討していく予定である。

O-5

羊尻尾脂や食用植物油摂取が自然発症高血圧ラットの血圧及び血清脂質に与える影響

Influence of sheep tail fat and vegetable oil on blood pressure and plasma lipid levels of spontaneously hypertensive rats

¹⁾ 中国内蒙古農業大学食品科学与工程学院、²⁾ 女子栄養大学栄養科学研究所、
³⁾ 理化学研究所科技ハブ産連本部、⁴⁾ 金城学院大学薬学部、⁵⁾ 北里大学医療衛生学部
○包音都古栄・金花^{1,2,3)}、武燕燕¹⁾、周華偉¹⁾、錢坤¹⁾、馮慧媛¹⁾、張方蘇¹⁾、
香川 靖雄²⁾、間 陽子³⁾、奥山 治美⁴⁾、大原 直樹⁴⁾、内藤 由紀子⁵⁾

【目的】 モンゴル種羊の尻尾脂質はエネルギーを供与、肉のエッセンスモンゴルとして料理に利用される。保健薬用効果があり、モンゴル伝統文化ではそれを貴重品として、尊い御客に食べさせる。近年、食習慣の変化により、また、生活習慣病を防ぐために、モンゴル人は羊尻尾油脂を食べなくなり、無用なものとして捨てられることになった。しかし、植物油がたくさん利用されている現在、心臓血管病やアレルギーなどが多く発症し、草原の人々の健康状態は羊脂を使っていた時代より良くなったとは言えない。一方、食餌性カノーラ油(CO)が、自然発症高血圧(SHR)ラットの血漿脂質を上昇させる報告はある。そこで、本研究はCOなど植物油と比較しながら、羊尻尾脂がSHRラットの血圧及び血清脂質に与える影響を調べることにした。

【方法】 8週齢のSHRラットをそれぞれ1群8匹(雄5匹、雌3匹)からなる4群に分け、油脂成分として10w/w%の羊尻尾脂、大豆油またはCO(輸入品と内モンゴル産品)だけを加えた飼料と1%食塩水を14週間自由摂取させた。大豆油摂取群を陰性対照群とし、2種類のカノーラ油摂取群を二つ陽性対照群とした。週一回血圧を測り、4群中に1匹のラットが死んだらすべてのラットを麻酔し、採血後に剖検した。主な臓器の重量を測り、肉眼的観察や撮影を行った。臓器の一部は10%ホルマリン・リン酸緩衝液で固定し、組織を鏡検した。血清は脂質や肝臓酵素の測定に利用した。

【結果】 試験8週間目からラットの身体状況に変化がみられ、羊尻尾脂群ラットは解剖するまで毛色が白く、元気であった。対照群ラットの体重は低下し、尻尾は出血し、毛は黄色になり、脱毛がみられた。身体状況の最悪だった輸入CO摂取群ラットは1匹先に死んだ。解剖後の肉眼観察では、羊尻尾脂群に比較した対照3群ラットの腹腔内脂肪は多く、出血が見られた。脳出血、肺臓線維化がみられ、胃は固くなり、雄ラットの前立腺や睪丸は腫れ、重量は有意に高かった。羊尻尾脂群ラットの血圧は雌雄共に対照群より有意に低下し、大豆油

群に比べ CO の 2 群で有意に上昇した。羊尻尾脂を 14 週間摂取したラットの血清 TG、TC、LDL-C、ALT、AST は対照群より有意に低く、HDL-C は有意に高値だった。病理的所見で顕著だったのは CO 群における肝臓であった。生存日数への影響実験は評価中だが、本稿までに輸入 CO 群ラットによる短命化は雄雌ともに認められ、統計的には雄の短命化はより顕著であった。塩負荷下に羊尻尾脂摂取は SHR ラットの寿命を延長した。

【結論】 上記の結果から、モンゴル羊の尻尾脂は SHR 雄雌ラットの血圧や脂質を有意に改善させたが、2 種類の CO は大豆油より有意に SHR ラットの病態を増悪させることが確認された。

O-6

大学生のコリン化合物の摂取量 Intake of the Colin compound in the university student

¹⁾ 仙台白百合女大 人間・健康栄養、²⁾ 鈴鹿医療科学大 保健衛生・医療栄
○加藤 夕里奈¹⁾、鎌田 真海¹⁾、末永 美聖¹⁾、細川 陽¹⁾、
若杉 悠佑²⁾、大槻 誠²⁾、神田 あづさ¹⁾、大久保 剛¹⁾

【目的】 コリンとは、細胞膜の形成や、神経伝達物質のアセチルコリンの前駆体として重要な役割を果たしている。また、コリンは新生児の臓器成長や生体膜の合成に必要であるため母乳に多く含まれている。コリンの摂取量不足は、肝機能・免疫機能の低下などを起こす。しかし、コリンは肝臓以外の臓器ではほとんど合成できないため、食事からの摂取が必要である。そのため、アメリカでは「コリン」をビタミン様物質の必須栄養素として摂取基準を定めているが、日本でその摂取基準は設けられていない。さらに、ホスファチジルコリン(レシチン)、スフィンゴミエリン、ホスホコリン、グリセロホスホコリンなど分子種は、水溶性から脂溶性まで複数存在している。本研究では、男性・女性の食事を調査し、それぞれのコリン化合物の摂取量を比較・検討した。

【方法】 A 大学生の女子学生 19 名 (20 ~ 21 歳)、B 大学の男子学生 17 名 (19 ~ 21 歳) に対し、3 日間の食事の秤量法における留め置き法を実施した。調査期間は、2016 年 4 月、7 月、10 月、2017 年 1 月の連続した 3 日間 (平日) で行った。秤量法結果は、管理栄養士による指導の下、栄養価計算ソフト・エクセル栄養君 Ver8 (建帛社) のデータより食事を食品、素材に細分化した。また、各種栄養摂取量はエクセル栄養君で算出した。コリン摂取量は、分解後のデータをアメリカ農務省から一般公開されている食品素材中のコリン含有量一覧表に当てはめて算出した。

【結果】 アメリカのコリン摂取基準 (男性 550 mg/日、女性 425 mg/日) と比較すると、女子大生のコリン充足率は、春 64.7%、夏 53.3%、男子大生は春 56.4%、夏 39.8%と、夏期よりも春期のコリン摂取量は多くなっていた。

【考察】 小麦製品 (麺・パンなど) のコリン含有量が多い傾向がみられる。逆に米飯のコリン含有量は少なかった。主食をパンにするかご飯にするかで摂取量がかなり変わる可能性がある。また、たんぱく質 (卵・鶏肉・豚肉・牛肉・大豆など) にコリン含有量が多い傾向がみられた。動物性・植物性に関係なくたんぱく源となるものを摂ることがコリン化合物摂取量を増やすには重要と思われる。日米の食生活の違いからデータベースに当てはめられない食品は全体の約 3 割であった。日本特有の食材中のコリン含有量を実際に分析し、n 数を増やすことによってコリン化合物の摂取量算出の精度を上げて行く必要がある。

【結論】 日本人大学のコリン化合物摂取量は男女ともに不足している可能性がある。

P-1

魚油とリコピン摂取がラットのアディポネクチン濃度に及ぼす影響

Effect of Dietary Fish Oil and Lycopene on Concentration Adiponectin in Rats

¹⁾ 千葉県立保健医療大・栄養、²⁾ 東京家政学院大・食物
○細山田 康恵¹⁾、山田 正子²⁾

【目的】 近年、食の多様化により欧米型の食事が日本に浸透している。欧米型の食事には、飽和脂肪酸を多く含む油脂が多く利用されており、摂りすぎにより動脈硬化や心筋梗塞のリスクが高まると言われている。これらの疾患を予防するために、不飽和脂肪酸を多く含有する魚油と日常摂取するトマトのリコピンに注目した。魚油とリコピンを同時に摂取した際に、内臓脂肪重量やアディポネクチン濃度などに及ぼす影響について検討することを目的とした。

【方法】 4週齢雄 Sprague-Dawley 系を用いて、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%油脂を設け、コレステロール 0.5%とコール酸ナトリウム 0.25%添加し、高コレステロール食とした。リコピンとして、トマトパウダーを用いた。ラードを対照 (Control : C) 群とし、トマトパウダー (Tomato Powder : TP) 群、魚油 (Fish Oil : FO) 群、トマトパウダーと魚油 (TP+FO) 群の4グループにわけ、各群6匹ずつとした。実験投与終了後、後腹壁脂肪重量、睪丸周辺脂肪重量、アディポネクチン濃度、血清および肝臓脂質濃度などの測定を行った。なお、本研究は、千葉県立保健医療大学実験指針に基づき、動物実験研究倫理審査部会の承認 (2018A-001) を得て実施した。

【結果】 総飼料摂取量、体重増加量、肝臓重量に差はなかった。後腹壁脂肪および睪丸周辺脂肪重量は、C 群と TP 群より FO 群と TP+FO 群で有意 ($p < 0.05$) に低値を示した。血清総コレステロール濃度は、C 群と TP 群より FO 群と TP+FO 群で有意 ($p < 0.01$) に低値を示した。肝臓トリグリセリド濃度は、C 群より TP+FO 群で有意 ($p < 0.05$) に低値を示した。抗酸化力は、C 群より TP 群と TP + FO 群で高値の傾向を示した。アディポネクチン濃度は、C 群、TP 群より TP+FO 群で有意 ($p < 0.05$) に高値を示した。

【考察】 ラットに魚油とリコピンを同時に摂取した際、アディポネクチン濃度が増加したのは、リコピンの抗酸化作用が魚油の酸化を抑制し、相乗効果が現れたものと考ええる。また、脂肪蓄積重量や血清及び肝臓脂質濃度の低下は、魚油の多価不飽和脂肪酸の効果と考える。

【結論】 魚油とリコピンの同時摂取における食生活の改善が、肥満予防や脂質異常症のリスク低減に役立つことが期待される。

P-2

米の脂溶性抽出画分による大腸疾患軽減効果 Rice lipid fraction provides ameliorative effect on ACF formation

¹⁾ 帯広畜産大学、²⁾ 福島県ハイテクプラザ、³⁾ 東北大学 NICHe
○山下 慎司¹⁾、平川 健太¹⁾、畑 真利子¹⁾、菊地 伸広²⁾、
木下 幹朗¹⁾、宮澤 陽夫³⁾

【目的】 植物や真菌の主要スフィンゴ脂質であるグルコシルセラミド (GlcCer) は、腸疾患抑制効果をはじめとする多様な健康有益性を持つ^{1,3)}。しかし、過去の GlcCer の機能性研究ではほとんどが精製 GlcCer を使用しており、食品中の形態での GlcCer の生体利用性研究はほとんどない。そこで、本研究では食品形態を反映する抽出画分の GlcCer が腸疾患に与える影響を検証した。

【方法】 スーパーマーケットで米 (コシヒカリ、90%精米) を購入した。米は通常の方法で炊飯し、凍結乾燥・粉碎した。米粉末 (RF) をさらにエタノール抽出し、RF とその抽出物 (RE) を GlcCer 源に使用した。GlcCer は HPLC-ELSD、フェルラ酸とビタミン E 類は HPLC-FD、脂肪酸は GC-FID で定量した。

4 週齢 Balb/c ♂マウスを 1 週間予備飼育した後、試験食飼育を開始した。Blank と Control 群は AIN-76 食とし、RF 群は AIN-76 のコーンスターチを RF に代替し、RE 群には RF 群と同量の RF からの抽出物 (0.05% of diet) を加えた。群分けから 2 週目以降に Control 群、RF 群、RE 群に週 1 回の頻度で 1,2-ジメチルヒドラジン・HCl (DMH) を腹腔内投与し、大腸腺腫 (ACF) を誘導させた²⁾。予備解剖で ACF 形成を確認し、最終的に群分けから 9 週目に解剖を行った。採取大腸は形態観察と炎症関連サイトカイン分析に供した。

【結果・考察】 RF 食と RE 食に含まれる GlcCer 量はほぼ同一であった。RE 食に含まれるフェルラ酸、トコトリエノール、総脂肪酸量はそれぞれ RF 食の半量、10 分の 1、3 分の 1 量であった。解剖時マウス体重は Blank 群より DMH 投与 3 群で減少傾向にあり、特に Control 群は有意な減少を示した。大腸の長さに群間差はなかったが、大腸の形態観察で DMH による ACF 形成を比較したところ、Blank 群より Control 群で有意に ACF 数が増加していた。これに対し、RF 群と RE 群では ACF 数が少なく、特に RE 群では有意に ACF 形成が抑制された。炎症関連サイトカイン発現でも同様な結果を観察した⁴⁾。

【結論】 今回の結果から、米の GlcCer を含む脂溶性抽出画分は大腸疾患に予防効果を示すことがわかった。米からの抽出処理を施すことにて脂溶性機能成分が生体内で有効に活用されたものと考えられた。

1) Arai et al, J Oleo Sci 64 (7) (2015) 2) Yamashita et al, J Oleo Sci 66 (2) (2017)

3) Yamashita et al, J Oleo Sci 66 (12) (2017) 4) Yamashita et al, J Oleo Sci 68 (5) (2019)

P-3

高オレイン酸ひまわり油と高オレイン酸菜種油が ラットの不安行動に及ぼす影響

Effect of high-oleic sunflower oil and high-oleic rapeseed oil on the anxiety behavior of rats.

¹⁾ 鹿児島純心女子大・看護栄養

○坂井 恵子 ¹⁾、玉川 美穂 ¹⁾、黒江 稀美子 ¹⁾、稲盛 朱里 ¹⁾

【目的】 市場には多種の高オレイン酸植物油がみられるが、本研究では高オレイン酸ひまわり油と高オレイン酸菜種油について、ラットの不安行動を高リノール酸のひまわり油と菜種油と pure オリーブ油との比較検討を行った。

【方法】 Sprague-Dawley 系ラットの 4 週齢を無作為に乳酸菌食と標準食に分け、実験飼料で 9 週間飼育を行った。乳酸菌食と標準食は、脂質として市販されている高オレイン酸ひまわり油と高オレイン酸菜種油、n-9 系オリーブ油、n-6 系ひまわり油、菜種油を使用した。乳酸菌は *Lactococcus Lactis* subsp. *Cremoris* FC, *Acetobacter orientalis* FA を用い、ヨーグルトにして与えた。その他の成分は全て同じで行った。実験飼料は全ての食餌群のカロリー量を同一にして投与した。不安行動実験は高架式十字迷路試験と高所滞在試験で行った。尚、本研究における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】 高架式十字迷路試験と高所滞在試験では、どの食餌群においても乳酸菌食は標準食に比べて不安感が減少するのが認められた。高オレイン酸ひまわり油と高オレイン酸菜種油は pure オリーブ油よりも不安感が低下する傾向であった。

【考察】 先行研究において高オレイン酸紅花油とオリーブ油・アマニ油の比較をしたところ、不安行動に違いが見られたので、今回は一般社会において高い頻度で利用されている高オレイン酸菜種油と高ひまわり油について検討を行った。本研究で使用した高オレイン酸の菜種油とひまわり油は市販品であったが、オリーブ油を含めて 3 種の油の不安行動は異なることが明らかになった。

P-4

緑茶に含まれる脂肪酸に関する研究 Study on fatty acid of green tea

¹⁾ 農研機構
○白井 展也 ¹⁾

【目的】 緑茶は日本古来より親しまれてきた飲料である。そのため、これまでの緑茶研究は、水溶性成分の研究が多くを占め、脂溶性成分に関する研究はそれほど行われていない。しかしながら、緑茶には乾物で5%近くの脂質が含まれており、健康に重要な n-3 系脂肪酸含量も高い。食品成分表を基に概算すると、4～5 g の摂取で野菜推奨量 (350 g) から得られる n-3 系脂肪酸を、緑茶より摂取可能である。近年、抹茶の需要が高まり、様々な食品に抹茶が使われている。また、緑茶をそのまま摂取できるような食品もある。そのため、緑茶を浸出液の形態だけではなく、そのまま摂取できる機会が増えている。また、海外ではトランス脂肪酸に対する関心が高く、加工品である抹茶のトランス脂肪酸について検査を求められることがある。これらの背景から、抹茶中のトランス脂肪酸の有無を明らかにするとともに、茶品種および抹茶、煎茶等の脂肪酸含量を測定し、脂質摂取源としての可能性を考察する。

【方法】 10% (v/v) 硫酸メタノールを使用し、茶葉粉体試料より直接、脂肪酸のメチル誘導体化を行った。反応温度は 80° C とし、反応時間の検討を行った。試料は、農研機構金谷茶業研究拠点の圃場で 2016 および 2018 年 4 月から 5 月にかけて摘採された茶品種と、市販の煎茶、玉露、抹茶試料を購入し、脂肪酸含量を測定した。脂肪酸の定量は 19:0 メチルエステル体を使用して、ガスクロマトグラフィーで検出されたエリアより算出した。トランス脂肪酸の標準品としてエライジン酸メチルを使用した。

【結果】 脂肪酸のエステル化時間は 30 分間が適切であると判断した。本法は、脂質抽出を経ないため、食品成分表に比べて脂肪酸総量が高くなる傾向にあった。抹茶の脂肪酸メチルエステル試料にエライジン酸のピークは検出できなかった。主な脂肪酸は、いずれの茶品種も 16:0, 18:2n-6, 18:3n-3 であった。18:3n-3 はいずれの品種でも多く含まれ、年により多少の変化はあるものの、品種により含量が大きく変わらず、概ね 1.7%前後であった。市販の煎茶は概ね 1.8%、玉露および抹茶は概ね 2.0%であった。

【考察】 抹茶にはエライジン酸が含まれておらず、抹茶の製造工程でエライジン酸は生成されないと考えられた。本研究で得られた緑茶茶葉中の n-3 脂肪酸 (18:3n-3) 含量は 2%近くであった。緑茶を 5 g 摂取した場合、n-3 脂肪酸約 100 mg の摂取が可能である。n-3 脂肪酸の摂取基準は 18～69 歳で、2.0～2.4 g である。EPA および DHA の摂取量が概ね 1 日 1 g を推奨されていることを考えると、残りの 1 割近くを緑茶茶葉摂取でまかなうことが可能である。

【結論】 緑茶は n-3 脂肪酸の摂取源の一つとして有効である可能性が考えられた。

P-5

糖尿病腎症における食事調査～尿アルブミン排泄量との関連 Dietary questionnaires for assessing dietary intakes in patients with diabetic nephropathy

¹⁾ 前大・医・地域、²⁾ 弘前大・医・腎

○中村 典雄¹⁾、中田 真道²⁾、成田 育代²⁾、藤田 雄²⁾、村上 礼一²⁾、
島田 美智子²⁾、富田 泰史²⁾

【はじめに】 糖尿病腎症は末期腎不全の原因疾患の第一位であり、現在も増加し続けている。これを減少させるためには早期からの対策が必要である。我々は地域の現状を把握するために糖尿病腎症 2 期の観察研究を行ってきた。今回同時に行った食事調査の結果と尿中アルブミン排泄量との関連を検討したので報告する。

【方法】 青森県津軽地域の 2 型糖尿病の患者で、20 歳以上で腎症 2 期の患者を登録した。登録時に、尿中アルブミン排泄量 (Urinary albumin excretion; UAE)、Cr、BUN、Na、K、Cl、UA、血圧を測定し、6 か月毎に追跡調査した。3 年間追跡し終了時に食事調査をおこなった。食事調査は BDHQ (簡易型自記式食事歴法質問票; Brief-type self-administered diet history questionnaire) を用いた。統計処理は、JMP-14 を用いた。

【結果】 登録時 317 名であったが、3 年間追跡できたのは 234 例であった。そのうち食事調査の回答が得られた 123 例について分析した。123 例の中で、3 年間の追跡後に寛解 (UAE が 30mg/gCr 未満) したのは 28 例、進展 (UAE が 300 mg/gCr 以上) したのは 18 例であった。36 か月後の UAE と、各種検査データおよび食事調査の各項目について相関を検討したところ、36 か月後の UAE と登録時の UAE、36 か月後の血清 Cr 値、食事中的 EPA/AA 比、EPA+DHA/AA 比が正の相関を示した。また同様に 36 か月後の UAE と、36 か月後の血清 Na 値、食事中的 n-6/n-3 比は負の相関を示した。このため従属変数を 36 か月後の UAE として重回帰分析を行ったところ、有意差を示したのは登録時の UAE のみであった。

【おわりに】 重回帰分析の結果から 36 か月後の UAE と最も関連を認めたのは登録時の UAE であり、これより、従来から報告されているとおり、より早期からの介入が腎症進展予防に重要であると考えられた。なお、n-3 系脂肪酸の腎保護作用に関しては様々な報告が知られているが、本研究では n-3 系脂肪酸摂取が 36 か月後の UAE の改善につながる結果は得られなかった。この点に関して文献的に考察してみたい。

P-6

神経機能を制御するドコサヘキサエン酸 (DHA) の 新規作用機序の解明 Analysis of neuronal functions regulated by Docosahexaenoic Acid

¹⁾ 奈良先端大・バイオサイエンス領域、²⁾ 関西学院大・生命医化
○鈴木 慎一郎 ^{1) 2)}、苅田 憲人 ¹⁾、稲垣 直之 ¹⁾、矢尾 育子 ²⁾、
鳥山 道則 ^{1) 2)}

【目的】 ドコサヘキサエン酸 (DHA) に代表される長鎖不飽和脂肪酸は、脳の初期発生や脳機能の向上に関わる重要な栄養素の一つとして広く認知されている。DHA は記憶・学習能力の向上、神経新生の促進、樹状突起スパイン形成の促進に関与する。樹状突起スパインは神経細胞の樹状突起に存在する棘状の構造体で、神経伝達物質を受容することで神経細胞間の情報伝達を司る。しかし、DHA がどのように神経細胞に作用するかはその作用機序を中心に未解明な点が数多く残されている。当研究室は、神経細胞において DHA の刺激により転写因子が活性化することを見出した。通常、転写因子は複数の遺伝子転写を同時に制御するため、DHA 刺激により多数の遺伝子発現が変動することが考えられた。そこで、DHA により発現が誘導される遺伝子群の同定、そしてその遺伝子の神経細胞における機能解明を目指した。

【方法・結果】 1. DHA により神経細胞の遺伝子発現がダイナミックに変動する

海馬培養神経細胞の培養 36 時間後に DHA 刺激を加えて、その 12 時間後に RNA を抽出し、RNA シークエンス法により遺伝子転写産物の網羅的解析を行った。その結果、1.5 倍以上に発現量が上昇する遺伝子が 114 個、2/3 倍以下に減少する遺伝子が 146 個となった。このことから、DHA が神経細胞の遺伝子発現をダイナミックに制御することが示された。

2. DHA により発現が誘導された遺伝子 RNF39 の神経細胞における機能

DHA 刺激により発現量が上昇する遺伝子の一つとして、RING Finger Protein 39 (RNF39) に着目した。海馬培養神経細胞で RNF39 を過剰発現させたところ、樹状突起スパインの数が有意に増加した。一方で、RNF39 を発現抑制したところ、樹状突起スパインの数が有意に減少した。RNF39 は樹状突起スパインの形成を促進することが示唆された。

3. RNF39 は MDM2 と相互作用して、分解を誘導する

プロテオーム解析法により RNF39 結合分子を探索し、MDM2 を同定した。HEK293T 細胞に RNF39 と MDM2 を共発現させてウエスタンブロットを行ったところ、コントロールに比べて MDM2 のタンパク質量が減少した。このことから、RNF39 が MDM2 の分解を誘導することが示唆された。

【考察・結論】MDM2は、樹状突起スパインの形成に関わる細胞骨格結合分子 Doublecortin や小胞輸送関連分子 Numb のタンパク質分解を行うことで、樹状突起スパインの形成を抑制する (Yoshihara et al., Cell Rep, 2014, Nishimura et al., Mol Biol Cell, 2006)。本研究の結果とあわせると、DHA が樹状突起スパインの形成を促進するメカニズムとして、DHA により RNF39 の発現量が上昇して MDM2 の分解を誘導して、樹状突起スパインの形成を促進させると考えられた。

P-7

完全水添菜種油が Wistar/ST ラットの組織脂質に及ぼす影響 Effect of fully hydrogenated canola oil on the lipids in tissue from Wistar/ST rats

¹⁾ 岐阜薬大、²⁾ 金城学院大・薬

○酒向 史裕¹⁾、立松 憲次郎¹⁾、大原 直樹²⁾

【目的】 脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) に完全水添菜種油 (FHCO) を摂取させると、体重増加が抑制され、腎障害や高血圧などの病態が改善する。この際に、SHRSP で臓器異常蓄積が認められる植物ステロール (PS) 蓄積の減少と、抗炎症作用のあるドコサヘキサエン酸 (DHA) 蓄積増加が同時に観察された。また、精製飼料を用いた検討では、FHCO 単独でも糞中への PS、コレステロール、及び脂肪酸の排泄促進が認められたが、飼料に DHA を添加すると、血清総脂肪酸量の減少も追加で観測された。しかし、FHCO の摂取によるこれらの変化は SHRSP 特有の可能性があり、他のラットの系統で同様の変化が観察されるかは不明である。そこで、本研究では、FHCO と魚油を混合した飼料を Wistar/ST に摂取させることで、SHRSP と同様に組織脂質が変化するかを検討した。

【方法】 AIN-93G (Cont)、及び AIN-93G に含まれる大豆油の 70% を FHCO、15% を DHA 濃縮魚油にしたもの (F-D) の 2 種類を実験飼料とし、これらを雄性 Wistar/ST に 4 週齢から自由摂取させた。毎週、体重と摂食量を、隔週で糞量を測定し、15 週齢時にサクリファイした。採取した組織の脂肪酸、ステロール含量をガスクロマトグラフィで定量し、mRNA 発現を real-time RT-PCR で測定した。本実験は岐阜薬科大学動物実験委員会並びに岐阜大学動物実験委員会の承認を受けて行われた。

【結果】 Cont 群に比べ F-D 群で、体重は増加傾向に、摂食量、糞量は多い傾向にあった。組織総脂肪酸量は、F-D 群で血清において減少した。組織コレステロール含量は F-D 群で血清、肝臓において減少し、組織 PS 含量は F-D 群で血清、肝臓、腎臓において減少した。糞中総脂肪酸量は F-D 群で 13.6~20.1 倍に、PS、コレステロール量は 1.3~2.4 倍に増加した。肝臓での mRNA 発現は、コレステロール合成酵素の Hmgr の発現は F-D 群で有意な低下が観察された。

【考察】 FHCO は、Wistar/ST の組織脂質含量を減少させたが、これは、SHRSP と同様に、消化管における脂質吸収の障害による糞中脂質排泄量の増加が原因であると考えられた。また、FHCO の働きに加え、DHA による Hmgr の発現低下が、組織コレステロール含量の低下に寄与した可能性がある。SHRSP では、ABCG5 の変異による PS の臓器異常蓄積が病態の原因の一つであると考えられており、FHCO は PS の吸収を阻害することで SHRSP の病態を改善した可能性がある。一方で、PS の臓器異常蓄積を起こさない Wistar/ST において

も、FHCOにより組織PS含量が低下したことから、FHCOの働きがSHRSP特有ではないと考えられた。

【結論】 FHCOは、ラットにおいて脂質吸収を阻害し、糞中脂質排泄量を増加させる可能性が示された。

P-8

あいざめ生肝油を用いた低コレステロール血症に起因する 副腎疲労症候群の症例報告

¹⁾ ふたまた会ナチュラルアートクリニック、²⁾ 国際感食協会、
³⁾ EGAWO ホリスティックヒーリング、⁴⁾ ケニングコーポレーション
御川 安仁¹⁾、宇多川 久美子²⁾、小林 敏生³⁾、山下 國見⁴⁾、○岡村 光裕⁴⁾

【目的】 近年増加中の低コレステロール血症は、栄養不良・ミトコンドリア機能低下・稀な遺伝子異常や他の病気の結果生じることが知られており、ホルモン産生低下・運動機能障害・発育不良・知的能力障害等がみられる事がある。そういった症例については、ホルモン補充・食事指導・ビタミンサプリメント等による治療が個別に行われているが、画期的な改善には至っていない。今回はそのような低コレステロール血症患者の治療を標準化し、社会復帰させる事を目的とした。

【方法】 T-Chol 150 mg/dL 以下もしくは LDL-Chol 80 mg/dL 以下で、低コレステロール血症に伴う症状が強いと担当医が判断した患者を対象に、あいざめ生肝油（深海力 R / ケニングコーポレーション製）を1日6粒 12～24週 経口投与した。そのうちアミノ酸サプリメント（アバンド R / アボット製）を適宜併用し経口投与した。試験投与の前後に血液検査を行い T-Chol、LDL-chol の測定を行った。また、血液検査に適さない事例については SF-36 スコアシートの比較を行うこととした。

【結果】 対象群 11 例中 7 例の改善が認められ、社会復帰を果たした。

【考察】 コレステロール生合成は、生物学の中で最も厳密に制御されているプロセスである。近年、エピジェネティクス研究の進歩により、遺伝情報に不良があっても、食事や運動による生態環境の変化によってその遺伝情報の発現が制御できる事が知られてきた。今回は、生体内でのコレステロール生成の前駆体であるスクアレン摂取により、適切なコレステロール生成が誘起されたと考えられる。

【結論】 あいざめ生肝油の摂取は、低コレステロール血症の改善に有益である。

P-9

ココナッツオイルの単回摂取における血中中性脂肪(TG)及び コレステロールの経時変化 Temporal Change of Blood Triglyceride (TG) and Cholesterol in a Single Intake of Coconut Oil

¹⁾ 女子栄養大院・栄養学研究科、²⁾ 東ソー、³⁾ 埼玉県立大・保健医療福祉、

⁴⁾ 女子栄養大・栄養

○古田 有花¹⁾、真仁田 大輔²⁾、廣渡 祐史³⁾、田中 明⁴⁾、川端 輝江⁴⁾

【目的】 ココナッツオイルは、脂肪酸組成の約 84%が飽和脂肪酸という特徴をもつ。飽和脂肪酸は、心血管疾患のリスク因子として、「日本人の食事摂取基準 2015 年版」においても、その目標量が 7% E/day 以下 (18 歳以上) と定められている。ココナッツオイルを継続摂取し、血中 TG やコレステロールの増減を評価した先行研究はいくつか存在するが、いまだその結果は一貫しておらず、単回摂取後のコレステロール分画の動態を調べた研究はほとんどない。そこで、ヒトでのココナッツオイル摂取後、TG 及びコレステロール分画の経時的変化を分析し、脂質代謝について MCT 及び LCT と比較することを目的とした。

【方法】 18～26 歳の日本人若年女性 15 名を無作為に 3 群に分け、ココナッツオイル (CO 食)、中鎖脂肪酸オイル (MCT 食)、長鎖脂肪酸オイル (LCT 食) を、それぞれ 30 g ずつ含む 3 種類の試験食にて比較交差試験を行った。試験食摂取前及び摂取後 2 時間ごとに採血を実施し、血中 TG は酵素法にて、コレステロールは液体クロマトグラフィー法にて測定を行い、その変動について検討を行った。本研究は、女子栄養大学研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

【結果】 血清 TG 濃度の経時的変化は、すべての試験食で食後 4 時間後に最大値を示し、二元配置分散分析において試験食と時間に交互作用が示された ($P < 0.001$)。食後 8 時間の iAUC 値の比較では、LCT 食は CO 食及び MCT 食に対し有意に高値を示し (ともに $P < 0.01$)、最大増加量の比較においても、LCT 食は CO 食及び MCT 食に対し有意に高値であった (ともに $P < 0.01$)。血清コレステロールの経時変化では、VLDL-C と IDL-C 濃度において、二元配置分散分析で交互作用が示された (ともに $P < 0.05$)。また、VLDL-C、IDL-C とともに、最大増加量の比較において、CO 食は LCT 食に対し有意に低値であった (ともに $P < 0.05$)。

【考察・結論】 本研究は 8 時間に及ぶ絶食下での研究であり、食事由来の TG や糖質は、エネルギー産生をする基質の供給源として徐々に枯渇していったと考えられる。CO 食は MCT 食と同様、食後 TG を上昇させないオイルであったが、内因性の TG を多く含む VLDL-C 及び IDL-C の最大増加量は、CO 食でのみ有意に低値を示した。このことからココナッツオイルは、TG 及び VLDL-C の生合成が抑制されている可能性が考えられた。

P-10

サチャインチオイル摂取が生活習慣病進展に与える影響 Effects of sacha inchi oil intake on lifestyle-related diseases in mice

¹⁾ 北里大・医療衛生、²⁾ 金城学院大・薬
○内藤 由紀子¹⁾、大原 直樹²⁾

【目的】 n-3系多価不飽和脂肪酸 (n-3系 PUFA) の摂取は、循環器系疾患を含む生活習慣病のリスクを低減させるという多数の報告があり、健康維持に対する意識が高い消費者の関心を集めている。また、魚食離れが進んでいるわが国では、n-3系 PUFA を含有するサプリメントや食用植物油の摂取に興味が集まっている。αリノレン酸の含有量が高いサチャインチオイル (sacha inchi oil、SIO) は、南米原産のサチャインチ (*Plukenetia volubilis* L.) を原料とする食用植物油であるが、近年わが国で比較的入手しやすくなっている。われわれはこれまでに、ラットにおける SIO 混餌投与毒性試験 (26 週間) を実施し、顕著な有害作用が無いことを確認している。そこで本研究では、肥満・糖尿病の進展に与える影響についてモデルマウスを用いて調べた。

【方法】 雄性 ob/ob マウス (6 週齢) を 2 群に分け、それぞれ対照群および SIO 群とした。対照群には AIN93G 精製飼料、SIO 群には、7 w/w% SIO 含有 AIN93G 無脂肪精製粉末飼料を 7 週間摂取させた。投与期間中、週 1 回の頻度で体重、摂餌量および摂水量を測定した。また、投与最終週に経口糖負荷試験を実施した。グルコース (1 g/kg) 負荷前、負荷後 15、30、60、120 および 180 分に尾静脈から採血し、血糖値を測定した。また、肝臓、膵臓、精巣上体周囲の白色脂肪重量を測定し、肝臓および白色脂肪は、遺伝子発現解析用のサンプル調製まで凍結保存した。RNA を抽出・精製し、RT-PCR 法により、mRNA 発現解析を行った。

【結果】 両群とも、動物の体重は順調に増加し、摂餌量、摂水量も含め、群間差は認められなかった。糖負荷試験では、対照群と比較して、SIO 群の血糖値上昇が抑制した。SIO 群の相対白色脂肪重量は、対照群と比較して低値だった。肝アディポネクチン mRNA 発現は、SIO 群で優位に高かった。

【考察・結論】 以上をまとめると、ob/ob マウスにおける SIO の 7 週間摂取は、血糖上昇を抑制し、また、アディポネクチンが関与する脂質代謝に影響を及ぼし、白色脂肪重量を減少させた可能性が示唆された。メカニズムの解明には更に検討が必要である。

P-11

脂質成分からの野菜などの見直し：ヤブツバキ (*Camellia japonica*) 葉中の有用脂肪酸 Fatty acids in *Camellia japonicus*

¹⁾ 石川県大・生物資源環境、²⁾ SA 脂質化学研究所
植田 香織 ¹⁾、○齋藤 洋昭 ²⁾

【背景と目的】野菜中の栄養成分や機能性成分は、ビタミンやミネラルなどが着目され、脂質などの他の成分はあまり関心を持たれていない。また、食品の脂質成分は日本食品標準成分表に一部が公表されているが、野菜などの植物類の脂質成分は詳細が分からない。また、チャノキやヤブツバキなどの *Camellia* 属植物の葉や芽は加工され飲料とされている。茶に関しては、カフェインやビタミン、ミネラル、カテキンなどの成分が主に解明され、脂質成分の詳細は未解明である。そこで、本研究では必須脂肪酸である α -リノレン酸等の有用脂肪酸に着目し、ヤブツバキ葉の脂質の特性を解明することを目的とした。脂質クラスレベルでは糖脂質やリン脂質、脂肪酸レベルでは、リノール酸 (18:2n-6) や α -リノレン酸 (18:3n-3) の分布や消長の解明を目的とする。

【方法】北限である青森平内のヤブツバキ (*Camellia japonica*) および野々市市末松の石川県立大学構内のヤブツバキを用いた。葉や種子について、メタノール-クロロホルム混合溶媒 (Folch 法) で脂質を抽出した。粗製脂質は1部をメチルエステル化し、ガスクロマトグラフィーで総脂質の脂肪酸組成を分析した。同時に総脂質は、カラムクロマトグラフィーで分画・精製し、脂質クラスを明らかにした。次いで、トリアシルグリセロール、糖脂質などの主要クラスについて、含まれる脂肪酸をガスクロマトグラフィー分析し、有用脂肪酸類について明らかにした。さらに、未解明の化合物については、ジメチルオキサゾリン誘導体に変換し、ガスクロマトグラフィー-マススペクトロスコピー (GCMS) で分析し、化学構造を解明した。

【結果と考察】ヤブツバキ葉・種子の脂質含量は、それぞれ2%程度、36%程度となり、葉に関しては他の植物類に比較して高い含量を示した。また、種子も非常に高い含量であった。総脂質の脂肪酸組成では、葉と種子で大きく異なり、葉では高い濃度で α -リノレン酸を、種子ではオレイン酸を有することが分かった。脂質クラスに関しては、葉では、モノガラクトシルジアシルグリセロール (MGDG)、ジガラクトシルジアシルグリセロール (DGDG) などの糖脂質が主成分で、種子では蓄積脂質のトリアシルグリセロールが主成分であった。

【結論】ヤブツバキ葉中の脂肪酸組成では、高い含量の α -リノレン酸が示され、同脂肪酸はヒトで容易に DHA に変換されるため、優良な脂質に富んでいた。これらの結果から、ヤブツバキ葉は、 α -リノレン酸の供給源となり得ることが示唆された。

† Present address, 植田香織：(株) ニッセー、Nissei Co. Ltd., Yaizu, Shizuoka, Japan

P-12

グリーンナッツオイルおよび DHA の摂取が老化促進モデルマウス (SAMP8) の記憶低下抑制効果に及ぼす影響 Effects of Green nuts oil and DHA intake on memory deterioration suppressive effect of SAMP8

¹⁾ 昭和女子大・院、²⁾ 昭和女子大・女性健康科学研、³⁾ 浜松医科大・院、
⁴⁾ 統計数理研、⁵⁾ 飯田女子短大・家政、⁶⁾ 浜松医科大・国際マスイメージングセンター
○竹山 恵美子 ^{1) 2)}、Ariful Islam ³⁾、渡辺 睦行 ^{1) 2)}、椿 広計 ⁴⁾、
新海 シズ ⁵⁾、瀬藤 光利 ^{3) 6)}、福島 正子 ²⁾

【目的】 近年、高齢化に伴いアルツハイマー病 (AD) の患者が増加しているが、その治療法は未だ確立しておらず、研究途上にある。一般に、AD は発症の 20 ~ 25 年前から脳内での変化が始まるともいわれており、早期の段階から予防することが重要である。

予防に効果があるものの一つに DHA があると考えられている。一方 α - リノレン酸は生体内で EPA や DHA に代謝されると考えられる。DHA は魚油から摂るのが最も効率的であるが、魚油以外には α - リノレン酸を摂取することも有効であると考えられる。そこで α - リノレン酸を豊富に含みかつ抗酸化物質である γ - トコフェロールを豊富に含むグリーンナッツオイル (GNO) と、DHA を老化促進モデルマウス (SAMP8) に与え、マウス脳内の DHA 分布と記憶低下抑制効果について検討した。

【方法】 実験には学習・記憶障害という形質を持つ老化促進モデルマウス (SAMP8) の 13 週齢 (♂) を用いた。オイルのコントロールにはコーンオイルを用いた。1 週間の予備飼育後、それぞれのマウスをコーンオイル投与 (CO) 群・GNO 投与 (GNO) 群・CO と DHA 混合投与 (DHA) 群に分け、AIN-93G (大豆油抜き) に各オイルを 7% 添加した飼料を与え、14 週間飼育した。また、本飼育開始時と解剖前に Y 字迷路試験を行い、記憶効率を検討した。屠殺したマウスの脳は、パウダー状にしたドライアイスで冷凍後、 -80°C で保存し、切片にしたものを、イメージング質量分析 (DESI-IMS) 装置で脂肪酸の分布を分析した。なお、本実験は昭和女子大学実験動物委員会の承認を受け、「昭和女子大学動物実験委員会規定」を遵守し、行った。

【結果】 および考察 Y 字迷路試験における自発的交替行動数と交替行動率の結果から、1 正解あたりの行動量を求めたところ、本飼育開始時と解剖前 (飼育終了時) におけるその平均値は CO 群が最も低く、認知機能の低下が認められた。一方、GNO 群では有意差までは認められなかったものの、DHA 群ともに高く、DHA 群では CO 群との間に有意差が認められた。脳内の脂肪酸では、DHA 摂取群、GNO 摂取群ともに DHA の他、リノール酸、オレイン酸、EPA のレベルを有意に増強した。

以上のことから、GNO および DHA は、AD の予防のために有効であることが示唆された。

P-13

妊娠期の魚食・n-3系脂肪酸摂取と産後抑うつに関する縦断研究（エコチル調査より）

Dietary intake of fish and n-3 fatty acids and risk of postpartum depression : the JECS Study

¹⁾ 富山大・医、²⁾ 富山大・エコチル調査、³⁾ 富山大・小児科、⁴⁾ 富山大・産婦人科
○浜崎 景^{1) 2)}、松村 健太²⁾、土田 暁子^{1) 2)}、笠松 春花²⁾、
田中 朋美^{2) 3)}、伊藤 実香⁴⁾、稲寺 秀邦^{1) 2)}

【目的】 妊娠期は胎児発育のためにn-3系多価不飽和脂肪酸が普段よりも多く必要とされ、不足すると抑うつの危険が高まるとされている。我々は以前、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）」のデータを利用して、妊婦での魚食・n-3系多価不飽和脂肪酸摂取と抑うつとの関連を報告した（J Psychiatr Res. 2018;98:9-16）。魚食と抑うつのリスクは、妊娠前期では弱い妊娠中後期より強くなり、さらに産後でも続いていたが、n-3系多価不飽和脂肪酸摂取との関連については魚食よりも弱かった。今回、妊娠中の魚食・n-3系多価不飽和脂肪酸摂取と産後6か月、1年における抑うつとの関連を解析したので報告する。

【方法】 エコチル調査は、子どもの健康と環境の関連について明らかにする全国規模の出生コホート調査である。2011～2014年に全国15地域でリクルートを行い、約10万人の妊婦が登録された。抑うつ尺度は、産後6か月（n = 84,181）はエジンバラ産後うつ病質問票で9点以上を抑うつ“有り”とし、産後1年（n = 81,924）はKessler Psychological Distress Scale（K6）で13点以上を抑うつ“有り”とした。妊娠中の魚およびn-3系多価不飽和脂肪酸摂取は食物摂取頻度調査票を用いて算出し、残差法にて総エネルギーで調整した。

【結果】 15の共変量で補正した多変量ロジスティック回帰分析の結果、産後6か月の抑うつは魚食およびn-3系多価不飽和脂肪酸の第2～5五分位すべてで有意なオッズ比の低下が認められ、魚食よりもn-3系多価不飽和脂肪酸でやや関連が強かった。また、産後1年の抑うつでも第2～5五分位すべてで有意なオッズ比の低下が認められ、n-3系多価不飽和脂肪酸よりも魚食で関連が強かった。

【結論】 本研究より、妊婦中に魚およびn-3系多価不飽和脂肪酸を十分に摂取することで、産後6か月および1年の抑うつが予防される可能性が示唆された。

P-14

日本と中国の若年層の食事摂取状況と必須脂肪酸バランスの比較 Comparison of Food Intake and Fatty Acid Balance between Japanese and Chinese Young Generation

¹⁾ 秋田大学・教
○池本 敦¹⁾、黄 鐘倩¹⁾

【目的】 過去 60 年間で日本の食生活は欧米化し、脂質栄養の状況は大きく変化した。それに合わせ必須脂肪酸バランスである n-6/n-3 比が上昇し、各種疾患の罹患率増加の一因となっている可能性が指摘されている。本研究では、日本と中国の小学校給食及び若年層の食事調査を行い比較することで、食物摂取状況と脂質栄養の現状を把握することを目的とした。

【方法】 小学生の給食の分析については、秋田市立小学校と中国湖南省長沙市小学校を対象とし、それぞれ 1 か月分の給食献立の提供を受け、食物から各栄養素の摂取状況を分析して相違点を比較した。大学生の食事摂取状況の分析については、日本は秋田大学、中国は湖南省中医薬大学の学生を対象とし、1 週間の食事を記録してもらい、各栄養素および必須脂肪酸の摂取量を分析して比較評価を行った。分析には、栄養管理ソフト・栄養マイスターを用いた。

【結果】 小学生の給食では、料理数から内容物、食器まで、日本の方が中国より多様性が見られた。食材別ごと主菜を比較したところでは、日本側は様々な食材を用いたことが分かった。中国側においては、豚肉、魚介類、イモ類の使用頻度が日本より高かった。副菜では、日本側に野菜、イモ、海藻などビタミンやミネラル、食物繊維の給源になるものを中心に使用していた。中国側では、野菜が炒め物として広く使われていた。大学生の 1 日栄養摂取量を比較したところ、カルシウム以外の栄養素の摂取量はいずれも中国の方が多かった。食品群別摂取量については、穀類および魚介類の摂取は両国で同じレベルであり、日本食の特徴の一つである魚介類はあまり食べられていなかった。また、中国人大学生においては、肉類の摂取が日本人大学生の約 2 倍、油脂類の摂取が約 4 倍であり、オメガ 6 系脂肪酸を多く摂取していた。

【考察・結論】 日本食の特徴は、従来、魚介類の豊富な食事によるオメガ 3 系脂肪酸の高摂取であると考えられていた。しかし、日中の若年者の比較では、その様な特徴はほとんど見られなくなっていることが分かった。一方で、日本の若年者の油脂摂取量は中国人よりも低く、オメガ 6 系脂肪酸の摂取量もこれに合わせて少ないこと、結果として n-6/n-3 比が低くなっていることが確認された。今後、このような食生活の現状を捉え、具体的な必須脂肪酸バランス改善の方法を検討していく必要がある。

P-15

妊娠中の偏った必須脂肪酸摂取は子において嗜好食品摂取を促す Maternal dietary imbalance of essential fatty acids induces palatable feeding in the offspring

¹⁾ 福島医大・医、²⁾ 日本学術振興会、³⁾ 機能性植物研究所、⁴⁾ 東北大・農、
⁵⁾ 東北大・未来科学技術共同研究セ

○酒寄 信幸 ^{1) 2)}、樋口 央紀 ^{3) 4)}、深堀 良二 ¹⁾、井口 善生 ¹⁾、
瀬戸川 将 ¹⁾、永塚 貴弘 ⁴⁾、宮澤 陽夫 ^{4) 5)}、小林 和人 ¹⁾

【目的】現代の多くの国々ではn-6 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) を豊富に含む調理油の摂取増加やn-3 PUFA を豊富に含む魚の摂取減少が見られる。食の高n-6/ 低n-3 化と肥満人口の増加には正の相関があるため、本研究ではその因果関係をマウスにおいて評価した。

【方法】n-6 およびn-3 PUFA がバランスよく配合されたコントロール飼料または高n-6/ 低n-3 飼料を妊娠マウスに投与し、離乳後は子に直接投与した。子（以下、対照群または高n-6/ 低n-3 群とする）において神経生物学的解析を行った。本研究は福島県立医科大学動物実験倫理委員会による承認を受けて行った。

【結果・考察】高n-6/ 低n-3 群においてスクロース水、高スクロース飼料、高脂肪飼料の摂取量の増加が見られた。また、スクロース水を長期投与した場合、高n-6/ 低n-3 群においてより顕著な体重の増加が見られた。水および通常飼料の摂取量に群間差は見られなかったため、高い嗜好性を示す食物に対する摂取が亢進したと考えられる。高n-6/ 低n-3 群においてスクロース水摂取に対するモチベーションが増加していることもオペラント行動解析により確認された。快楽的摂食は中脳腹側被蓋野 (VTA) から側坐核 (NAc) に投射するドーパミンニューロンによって担われている。そこで、マイクロダイアリシス法と高速液体クロマトグラフィーによりスクロース摂取時における細胞外ドーパミン濃度を定量したところ、高n-6/ 低n-3 群のNAcにおいて対照群より多くのドーパミンが放出されたことが分かった。ドーパミン受容体の拮抗薬をNAcに局所注入すると高n-6/ 低n-3 群におけるスクロース水摂取量の増加が打ち消されたことから、本表現型におけるドーパミンの関与が支持された。さらにVTAにおけるドーパミンニューロンの組織学的解析を行ったところ、高n-6/ 低n-3 群においてその数が増加していたため、ドーパミンニューロンの過剰産生によって快楽的摂食が促されたと考えられる。また、ドーパミンニューロンは胎子期においてのみ産生されるため、高n-6/ 低n-3 飼料を妊娠中にのみ投与し、出生後は対照飼料を投与したところ、子においてスクロース水の摂取量とドーパミンニューロン数の増加が同様に見られた。以上から、妊娠中の高n-6/ 低n-3 飼料摂取が子の快楽的摂食を促したことが示された。

【結論】妊娠中の偏ったPUFA 摂取は、子においてドーパミンニューロンの過剰産生を起し嗜好食品の摂取を促す。

P-16

多価不飽和脂肪酸合成酵素の遺伝子多型と精神疾患との関連 Association of fatty acid and single nucleotide polymorphisms in enzyme with the psychological state

¹⁾ 城西大・薬・栄養生理、²⁾ 島根大・疾病予知予防研究拠点、
³⁾ 島根大・人間科学、⁴⁾ 島根大・医・病態病理、⁵⁾ 島根大・医・環境生理
○植田 瑞美¹⁾、山崎 雅之^{2) 3)}、並河 徹^{2) 4)}、松崎 健太郎⁵⁾、
住吉 愛里⁵⁾、橋本 道男⁵⁾、紫藤 治⁵⁾、片倉 賢紀^{1) 5)}

【背景・目的】 精神疾患は、内因性、外因性やストレス性などの原因によって脳の働きが不調になるものであり、その中でも近年増加している気分障害や認知症への予防や治療策が求められている。治療薬は既にいくつかのものが使用されているが、妊娠や他の病気に罹患していると薬の服用や併用ができない場合がある。そこで、治療の補助や予防として ω 3系多価不飽和脂肪酸（PUFA）による精神状態の安定化や認知機能低下の抑制が報告されてきている。本研究では、PUFA 合成酵素の遺伝子多型と赤血球膜中の脂肪酸量、認知機能や精神状態との関連を明らかにすることを目的としてヒトの検体を使用して解析した。

【方法】 島根県隠岐の島町在住の2007人の高齢者を対象に島根大学疾病予知予防研究拠点が行ったコホート研究の健康・診療情報や臨床検査情報と血液検体を使用した。（島根大学医学部の倫理委員会承認済）また、rs174547（FADS1）、rs2524299（FADS2）、rs953413（ELOVL2）、rs2397142（ELOVL5）のプロンプを用いて、Applied Biosystems 7900HT FastリアルタイムPCRシステムで遺伝子多型を検出した。被験者の抑うつ性の傾向をみるため、うつ性自己評価尺度（Self-rating Depression Scale, SDS）とやる気スコアを使用した。SDS値が40以上の場合を抑うつ性傾向があるとし、やる気スコアが16以上の場合をやる気能力が低いと評価した。PUFA 合成酵素の遺伝子多型と赤血球膜中の脂肪酸量、認知機能や精神状態との関連はJMP Pro統計解析ソフトウェアを使って解析した。

【結果】 1週間に魚を3回から4回摂取した被験者は、ほとんど摂取しなかった被験者に比べて低いSDS値とやる気スコアを示した。エイコサペンタエン酸（EPA）とドコサヘキサエン酸（DHA）が魚に多く含まれていることから、赤血球膜中のこれらの脂肪酸量と心理状態との間に負の相関が予想されたが、解析の結果関連は確認されなかった。一方、やる気スコアとEPAとDHAの前駆体である α -リノレン酸（ALA）では有意な負の相関が確認された。rs2524299（FADS2）のCアレルを有する遺伝子多型とSDS値、又はやる気スコアにおいても負の相関を示した。

【考察・結論】 以上より、赤血球膜中のALA値と心理状態に関連があることが示唆された。さらにrs2524299のCアレルを有する遺伝子多型は心理状態の安定に重要な要因である可能性が高いことが示唆された。

P-17

脳の発生発達過程での脂肪酸輸送体 FATP 発現量の変化 Changes in fatty acid transport protein levels in the developing brain

¹⁾ 城西大・薬

○渡邊 健太¹⁾、小糸 寿美¹⁾、杉林 堅次¹⁾、片倉 賢紀¹⁾

【目的】多価不飽和脂肪酸、特にドコサヘキサエン酸（DHA）やアラキドン酸（ARA）の脳内での受容体として G タンパク質共役受容体（GPR120, GPR110, GPR40）が同定されている。演者らはこれまでに、生理的な発生・発達段階で脳内の GPR40 の発現がどのように変化するかについてライフステージに伴う脳内での GPR40 の発現量と脳内脂肪酸組成の変化を解析した。また、ラット胎児の脳から神経幹細胞を採取・播種し、受容体の阻害剤を用いた薬理学的手法により神経幹細胞の分化に対する GPR40 の役割を検討した。これにより GPR40 は神経新生の盛んな胎児期に大脳皮質および海馬で発現し、生後の変動は GFAP と類似していた。GPR40 はニューロンだけでなくアストサイトの分化にも関与することが示唆された。本実験ではこの結果を踏まえた上で神経新生には GPR40 以外の受容体も介在していると推察したので DHA の受容体でなかつ脳への発現が認められている FATP1・3・4 が神経新生に及ぼす影響を検討した。

【方法】胎児期（E18.5 日）、1 日、1 週、6.5 週、3 ヶ月、6 ヶ月、および 10 ヶ月齢の Wistar 系雄性ラットの大脳皮質及び海馬を摘出した。大脳皮質及び海馬中の神経マーカー発現量を Western blot 法により定量した。リアルタイム PCR により脳内の FATP mRNA 量を算出した。神経幹細胞は、胎生 14.5 日目の雌性ラットを開腹、胎児より前脳を摘出しニューロスフィア法にて培養した。神経幹細胞に DHA, GW9508, パルミチン酸を添加し、4 日間分化させ細胞の生存率、増殖率を測定した。また細胞を 4%パラホルムアルデヒドで固定し、神経分化マーカーに対する特異的な抗体を用いて免疫蛍光染色し、蛍光顕微鏡で観察し分化率を算出した。

【結果・考察】脳内の FATP3, 4 mRNA 発現量は 1 日目と比較して 1 週目で有意に高くなった。神経細胞マーカーの Tuj-1 発現量と相関関係がみられた。このことから FATP3, FATP4 が神経細胞に発現が多いと推察できた。これらの基質であるパルミチン酸を神経幹細胞に添加し分化に対する影響を検討する。

【結論】以上の結果から FATP3 と FATP4 は神経細胞の分化に関与していると考えられる。

P-18

出血性ショックモデルを用いた ω 3 脂肪酸経腸投与の循環動態改善及び抗炎症作用

Effect of enteral nutrition with ω 3 fatty acids on inflammatory responses caused by hemorrhagic shock

¹⁾ お茶大院・ライフサイエンス専攻、²⁾ 医科歯科大・救命救急、

³⁾ お茶大ヒューマンライフイノベーション研究所

○伊藤 佳蓮¹⁾、漆畑 直²⁾、相星 淳一²⁾、小林 哲幸^{1) 3)}

【目的】 これまでの研究により、 ω 3 脂肪酸の静脈内投与は、出血性ショックと続発性遠隔臓器障害における炎症反応の抑制や循環動態の安定化に寄与することが示唆されている。しかし、 ω 3 脂肪酸を経腸投与した場合の効果については明らかではない。本研究では、出血性ショックモデルラットに ω 3 脂肪酸を経腸投与し、炎症性脂質メディエーター産生や循環動態への影響を解析した。

【方法】 雄性 SD ラットを麻酔下で内頸静脈より脱血処理し、平均血圧 25 mmHg を 60 分間維持して出血性ショックを惹起した。3 群に分け、生理食塩水 (NS)、魚油 (ω 3)、あるいはコーン油 (ω 6) をそれぞれ 1 mL 経腸投与するとともに、脱血した血液の半量と脱血血液の 1.5 倍量の生理食塩水を 1 時間かけて蘇生投与した。ショック終了後 4 時間目に LPS (1,000 μ g/kg) を静脈内投与し、遠隔臓器障害を惹起した。その後 3 時間 (ショック後 7 時間目まで) の血中乳酸値、血行動態、生存率を観察すると共に、血漿や各種臓器の脂質組成について LC/ESI-MS/MS (QTRAP5500, ABSciex) を用い MRM 法によりリピドミクス解析を行った。

【結果・考察】 1) 出血性ショックによる生存率は、NS 群は 50% (4/8 匹)、 ω 3 群は 100% (4/4 匹)、 ω 6 群は 83% (5/6 匹) であった。2) 循環動態について、ショック後 7 時間目の最終平均血圧は 3 群で有意差を認めなかった。血中の最終乳酸値に関しては、NS 群や ω 6 群と比較して ω 3 群は低い傾向にあった。また、出血性ショック後の乳酸値から最終的な乳酸値の改善率を表す、乳酸クリアランス (Lactate clearance = (ショック後 lactate - 最終 lactate) / ショック後 lactate) については、 ω 3 群の平均値が高い傾向がみられた。3) リピドミクス解析の結果、血漿中の遊離脂肪酸は ω 3 群の EPA 量が NS 群に比べて約 3 倍に増加していた。また、ショック後 7 時間目で小腸と肝臓の遊離脂肪酸に違いが認められ、 ω 3 群でアラキドン酸が低下する一方、EPA が増加した。

以上より、出血性ショックと続発する遠隔臓器障害における炎症反応の抑制や循環動態の安定化に対して、 ω 3 脂肪酸の経腸投与は有用である可能性が示唆された。