

## 特別講演 2

### サルコペニア・フレイルを合併した CKD に対する栄養管理

東京医科大学 腎臓内科学分野

菅野 義彦

わが国の慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) 患者は高齢化が進み、加齢に伴う腎機能低下や生活習慣が深く関わっており病態が複雑化している。CKD の治療目的は末期腎不全への進行抑制と尿毒症などの臨床症状の抑制、および心血管疾患など合併症の発症予防が挙げられる。CKD の原因に対する治療を行うと共に、ステージに応じた食事療法、薬物療法を総合的に行う必要がある。患者ごとに生活習慣や家族の支援状況、合併症、経済的な状況などさまざまな要素を加味した上で、可能な範囲で実行していくことが管理の中心になる。CKD に対する食事療法については日本腎臓病学会から「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版」で CKD 重症度分類の腎機能区分別に、エネルギー、たんぱく質、食塩、カリウムの推奨量が示されている。また CKD 診療ガイドライン 2018 でも基準を変更する状況にはなく、たんぱく質制限の画一的な指導は不適切であり、個々の患者の病態やリスク、アドヒアランスなどを総合的な判断したたんぱく質制限を指導することが推奨されている。

しかし多くの高齢者に発症するサルコペニア・フレイルが注目され、さらにその食事摂取について CKD に対する食事との齟齬が現場を混乱させてきた。そこで日本腎臓学会では他の関連学会と協力して 2019 年に「サルコペニア・フレイルを合併した 保存期 CKD の食事療法の提言」を発表した。高齢者では加齢に伴う腎機能低下もあり、多くの高齢者が CKD と診断されることになる。CKD と診断されていても CKD の進行に比べてサルコペニアの予防のほうが重要な状態であれば 1.5 g/kg/日に近い摂取量を、尿蛋白が多かったり (ステージ A3)、測定するたびに eGFR が低下するような CKD の進行が危惧される状況であれば 0.8 ~ 1.0 g/kg/日に近い摂取量が指示される。この判断は患者の状態によって常に変化するものであり、病態をきちんと把握して変化に対応する体制が必要である。

## 【プロフィール】

### <現職>

東京医科大学 腎臓内科学分野 主任教授  
東京医科大学病院 副院長（医療安全管理責任者）、栄養管理科副部長、人工透析センター長  
東京薬科大学客員教授

### <略歴>

1991年3月 慶應義塾大学医学部卒業  
1995年3月 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程所定単位取得中途退学  
1995年4月 慶應義塾大学医学部助手（内科学）  
1996年1月 George Washington University Medical Center 訪問研究員  
1997年1月 National Institute of Health 訪問研究員  
1998年4月 埼玉社会保険病院腎センター医員  
1999年4月 埼玉医科大学腎臓内科助手（2003年同専任講師）  
2010年2月 慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター 専任講師（2011年同准教授）  
2013年4月 東京医科大学病院腎臓内科 主任教授  
2021年9月 慶應義塾大学大学院システムデザインマネジメント研究科修士課程修了  
現在に至る

### <学会における活動等>

日本内科学会評議員、学術集会運営委員、  
日本腎臓学会幹事、評議員、腎臓病療養指導士創設委員会副委員長  
日本透析医学会理事、学術委員、栄養問題検討WG長など。  
日本高血圧学会評議員、ガイドライン2019作成委員  
日本臨床栄養学会理事長、日本病態栄養学会理事  
東京都透析医会副会長

### <免許・資格>

日本内科学会総合内科専門医、指導医、  
日本腎臓学会認定専門医、指導医  
日本透析医学会専門医、指導医  
日本高血圧学会専門医、指導医  
日本感染症学会専門医、指導医  
日本老年医学会専門医  
日本医学教育学会医学教育専門家  
日本医療機能評価機構医療クオリティマネージャー



## ランズ賞受賞

### 胎仔期における必須脂肪酸の神経生物学的役割

広島大学 大学院医系科学研究科 口腔生理学研究室

酒寄 信幸

n-6 および n-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) は生体内で合成できない必須の栄養素 (必須脂肪酸) である。これらの PUFA は細胞膜の構成要素となり、生理活性脂質の前駆体としても働くが、生体内において多くの輸送タンパク質や代謝酵素を共有しているため、細胞膜における n-6/n-3 構成比や摂取バランスが注目される。最近 100 年間、多くの国々において n-6 PUFA の一つであるリノール酸 (LA) を豊富に含む植物油の摂取は増加し、一方でアルファリノレン酸 (ALA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) などの n-3 PUFA を豊富に含む魚の摂取は減少しており、生体を構成する PUFA の高 n-6/ 低 n-3 化が懸念されている。

脳は脂質に富んだ器官であり、主要な n-6 および n-3 PUFA はアラキドン酸 (ARA) と DHA である。私たちはこれまで、培養した胎仔脳由来神経幹細胞において ARA はグリア細胞分化を、DHA はニューロン分化を制御することを見いだし、胎仔脳における ARA と DHA の発生的役割が異なることを明らかにした (Genes Cells, 2011)。さらに食中 PUFA の高 n-6/ 低 n-3 化に着目し、LA および ALA がバランス良く配合されたコントロール飼料と LA 高含有・ALA 低含有飼料 (高 LA/ 低 ALA 飼料) を用いた実験を行った。妊娠マウスが高 LA/ 低 ALA 飼料を摂取すると、コントロール飼料時と比べて胎仔脳を構成する PUFA が高 ARA/ 低 DHA 化し、仔において大脳新皮質グルタミン酸作動性ニューロン数が減少することや (Stem Cells, 2016)、中脳ドパミン作動性ニューロン数が増加することを報告した (Commun Biol, 2020)。さらに、妊娠マウスが高 LA/ 低 ALA 飼料を摂取すると、仔が生後からコントロール飼料を摂取して成長しても、成体において不安様行動やスクロースの摂取が増加することなども明らかにした (Tohoku J Exp Med, 2016; Commun Biol, 2020)。以上の研究から、妊娠期における食中 PUFA の高 n-6/ 低 n-3 化は仔の脳発生に重大な異常を起こし、将来の行動にまで決定的な影響を及ぼすことが明らかになった。

現在、私たちは高 LA/ 低 ALA 飼料を摂取した妊娠マウスの仔における行動パターンの変化を包括的に理解するため、行動テストバッテリーを用いた網羅的行動解析を行っている。これまでに、高 LA/ 低 ALA 飼料を摂取した妊娠マウスの仔は雄雌ともに社会性行動の減少やパターン分離能の低下などが起こり、さらに雌は自発運動量の増加も起こることを見いだしている。今後も脂質栄養学における基礎研究を通し、胎仔期における必須脂肪酸の神経生物学的役割の全容解明に挑戦したい。

## シンポジウム 1-1 (S1-1)

### フコキサンチンによるマウス大腸がん及び膵臓がん化学予防機序

北海道医療大学薬学部

寺崎 将

フコキサンチン (Fx) は、ワカメやヒジキ等の食用褐藻類に豊富に含まれる高極性カロテノイドの一つであり、様々な発がんモデル動物に対して抗がん作用を示すことが報告されてきた。しかしながら、Fxによる抗がん作用機序はまだ良く分かっていない。我々は、アゾキシメタン/デキストラン硫酸ナトリウム (AOM/DSS) 誘発大腸がんモデルマウス (ICR)、及び膵がん発症モデル *Ptf1a*<sup>Cre/+</sup>; *LSL-kras*<sup>G12D/+</sup> マウス (C57BL/6J) の膵がん組織より樹立した膵がん細胞 KMPC44 を同種マウスの同所へ移植した (同種同所) 膵がんモデルマウスを用いて、Fxによる抗がん作用機序を調べた。

Fxの投与は、AOM/DSS マウスの大腸腺がんの発症を有意に抑制し、大腸粘膜組織において腫瘍微小環境構築の主要細胞である大腸がん幹細胞様 CD44<sup>high</sup>/EpCAM<sup>high</sup> 細胞及びがん関連線維芽細胞様  $\alpha$  SMA<sup>high</sup> 細胞の数を低下させた。Fx投与マウスの腸内細菌叢変質を解析した結果、*Lachnospiraceae* 菌群の有意な増加が認められ、この糞便を投与した AOM/DSS マウスでは腺がん発症予防効果が得られた。大腸粘膜陰窩部位及び腺がん組織では、基質剥離型細胞死の一つであるアノイキス誘導の指標となる Integrin  $\beta$  1<sup>low/-</sup>/cleaved caspase-3<sup>high</sup> 細胞の増加が観察された。また、大腸粘膜組織において、Cell cycle や PI3K/AKT 等、多くのがん関連シグナルの抑制作用が認められた。以上の結果より、大腸発がんモデル AOM/DSS マウスにおいて、Fxの投与は、腫瘍微小環境形成抑制、腸内細菌叢変質、アノイキス誘導、がん関連シグナル伝達抑制等を介してがん予防効果が得られた可能性が示唆された。同種同所膵がんモデルマウスへ Fx を投与した結果、膵臓腺がん発症及び壁側腹膜がん転移が抑制された。膵臓腫瘍組織のマイクロアレイ解析に基づいてがん関連タンパク質発現及び活性化レベルを調べた結果、chemokine (C-C motif) ligand 21 (CCL21)、chemokine receptor 7 (CCR7)、 $\alpha$  SMA、N-Cadherin、pFAK (Tyr<sup>397</sup>)、pPaxillin (Tyr<sup>31</sup>) の有意な抑制が観察された。CCL21/CCR7 axis の抑制が示唆されたことから、KMPC44 細胞を培養して *Ccr7* 遺伝子を knockdown した。その結果、細胞増殖が有意に抑制された。これらの結果から、Fxの投与は、CCL21/CCR7 axis、腫瘍微小環境、上皮間葉転換、接着等の制御機構抑制を介して、同種同所マウスの膵がん及び壁側腹膜腫瘍転移を予防したことが示唆された。

以上より、大腸がんモデルマウスと膵がんモデルマウスにおける Fx 投与によるがん化学予防機序を幾つか新たに見出した。しかしながら、さらに詳細なメカニズムの解析が必要で

ある。

【プロフィール】

<略歴>

北海道医療大学薬学部衛生薬学講座環境衛生学研究室、先端研究推進センター、准教授  
(水産科学博士)

1998年 3月 北海道大学 水産学部卒業

2000年 3月 北海道大学大学院 水産科学研究院 博士前期課程修了

2003年 3月 北海道大学大学院 水産科学研究院 博士後期課程修了 博士(水産科学)  
取得

2003年 4月 独立行政法人食品総合研究所 食品素材部脂質素材研究室 ポストドクトラ  
ルフェロー

2005年 4月 国立がんセンター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト リサーチレジデ  
ント

2007年 4月 共和コンクリート工業株式会社 海藻技術研究所 主任研究員

2009年 4月 北海道医療大学薬学部 講師

2016年 12月 同 がん予防研究所 (兼任)

2019年 10月 同 薬学部 准教授

2020年 3月 同 先端研究推進センター (兼任)

## シンポジウム 1-2 (S1-2)

### カロテノイドの消化・吸収・代謝・機能

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構食品研究部門

小竹 英一

カロテノイドは、食品標準成分表に記載されているプロビタミン A の  $\beta$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチンを含めて約 40 種類を通常の食事下で摂取しているといわれ、多様な生物活性が報告されている。しかし、脂溶性であるカロテノイドの生体利用性は低く、その中にはヒト組織中にほとんど見出されないものもある。生体利用性が低い理由は、食品マトリックスからの遊離のしにくさ、腸管に吸収される形態（混合ミセル）になりにくい、混合ミセルとなったカロテノイドの全てが腸管から吸収されるわけではない等が考えられるが、腸管吸収のメカニズムについては不明な点が多い。

吸収後の体内蓄積については、代表的な 6 種類（上記 3 種類に加えて、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン）、そしてこれら由来の代謝産物がヒト血液中や母乳中に存在している。また、リコペンやルテインはシス体も血中に認められるが、 $\beta$ -カロテンのシス体は認められない。このような特定のカロテノイドのみがヒト組織中に存在する理由もよくわかっていない。ここではカロテノイドの混合ミセルへの可溶化、吸収について、我々が行った培養細胞やマウスを使った実験及びヒト試験の結果を含めて紹介する。

カロテノイドの体内蓄積は、代謝変換機構によっても調節されている。中央開裂酵素によるビタミン A への変換や、9' - 10' 間の酵素的開裂が知られている。カロテノイドの骨格を保持したままの酵素的代謝については、我々も報告している。その代謝酵素の詳細については不明であるが、代謝産物がカロテノイドとしての機能性を発揮していることも考えられる。機能性成分の中には、納豆のポリグルタミン酸のように、体内に吸収されなくても機能性を発揮できるものがあるが、ここではヒトに吸収・蓄積されるカロテノイドで非プロビタミン A であるルテインの代謝と機能性について、我々の研究結果を交えて紹介する。

ルテインの機能性として、例えば網膜に特異的に蓄積することから網膜黄斑変性症予防との関連性が指摘されている。含有量と摂取機会からルテインはホウレンソウから最も多く摂取されているとの報告がある。付け加えると、ホウレンソウに含まれるルテイン分析法には JAS が制定されている。食品中に成分の含有量が多いほど、摂取後にその効果をより多く享受できるのであろうか？必ずしもそうではないことを消化吸収代謝の観点から説明していきたい。

【プロフィール】

<略歴>

北海道大学大学院水産学研究科博士課程修了。

博士取得後、非常勤講師、ポストク、派遣社員等を経て、2009年より（旧）独立行政法人食品総合研究所に入所し、現職に至る。

食品標準成分表委員

徳島大学客員教員

日本食品科学工学会 FSTR 誌編集幹事

フードフォーラムつくば幹事等を兼任

## シンポジウム 1-3 (S1-3)

### 皮膚カロテノイドレベル測定 of 食事指導への応用

カゴメ株式会社 イノベーション本部 自然健康研究部

菅沼 大行

健康日本 21 (第二次) の中で示された野菜摂取の目標量は 1 日当たり 350 g であるが、現状は 280.5 g (令和元年国民健康栄養調査・20 歳以上の日本人男女の平均) であり目標には遠く及ばない。また、日本人の多くが、野菜の十分な摂取は健康の維持・増進に大切だと認識しているにも関わらず、この状況は過去数十年にわたり変化がない。その要因の一つに、日々の食事からの野菜摂取量を知る術がなく、摂取不足に対する危機感を抱きにくいことがあると想定した。そこで我々は、多くの野菜に含まれ、野菜に特徴的な成分の一つであるカロテノイドに着目し、その体内への蓄積レベルから野菜摂取量を推定する仕組みを作成した。

脂溶性物質であるカロテノイドは、体内に吸収された後、リポ蛋白質に取り込まれて循環し、皮膚をはじめ種々の組織に蓄積する。カロテノイドに共通する共役二重結合に伴う分子振動を共鳴ラマン分光法により検出することで、皮膚のカロテノイドを非侵襲的に測定する試みが今世紀に入ってからなされたが、装置が高価かつ大掛かりで広く普及するものではなかった。しかし近年、LED から照射された光の皮膚での反射光を測定し、同法と高い相関を持つ測定値を得る手法が開発されたことから、この装置を野菜摂取量の推定に応用した。

1,000 人以上の社員を対象に、皮膚カロテノイドレベルと野菜摂取量 (簡易型自記式食事歴法質問票による) との関係性からアルゴリズムを作成し、両者の相関を、2018 年に実施した岩木プロジェクト健診で確認した。また、同健診において、皮膚カロテノイドレベルと、メタボリックシンドロームと関連する種々の健診測定値との関係性を、年齢・降圧剤の使用有無・血中ビタミン A, C, E 濃度を調整因子とした重回帰分析により男女別に評価した。その結果、特に女性では、皮膚カロテノイドの高値は、BMI・収縮期血圧・拡張期血圧・HOMA-IR・血中インスリン・血清中性脂肪の各低値および血清 HDL- コレステロールの高値と有意に関係した。男性でも、BMI および血中インスリンの低値と有意な関係性を認めた。すなわち、開発した仕組みで測定した皮膚カロテノイドレベルは、野菜摂取量と有意に相関し、その値が高いほどメタボリックシンドローム関連の健診値が健康的であることが示唆された。

現在、本装置 (ベジチェック<sup>®</sup>) を、企業や自治体の健康診断や健康指導で活用いただき、指導により測定値が上昇する等、行動変容の結果が数多く報告されてきているが、測定現場において、自身の野菜摂取状況の測定を楽しんでいる方が多いと聞く。ポジティブな気

持ちで臨める測定だからこそ、行動変容につながっているのではないかと推察している。

【プロフィール】

<略歴>

- 1993年3月 京都大学大学院農学研究科修士課程修了
- 1993年4月 カゴメ(株)入社
- 2002年7月 農学博士(京都大学)
- 2009年4月～2010年12月 Johns Hopkins 医科大学留学(薬学)
- 2013年4月 カゴメ(株)イノベーション本部自然健康研究部・部長(現職)

ベジチェックの開発と実装に関連して、令和3年度日本栄養・食糧学会技術賞および2021年度飯島藤十郎食品技術賞を受賞

## シンポジウム 2-1 (S2-1)

### スタチン治療の残余リスクとしての多価不飽和脂肪酸の臨床的意義

横浜栄共済病院 循環器内科

野末 剛

スタチンによる LDL コレステロール低下療法により、心血管イベントの発症ならびに死亡率が低下することが示され、スタチン治療が脂質異常症治療のスタンダードである。しかし、スタチン治療には残余リスクが存在し、脂肪酸バランス ( $\omega$ -3系と $\omega$ -6系脂肪酸の比) が1つの要因である。

われわれの検討によれば、EPA/AA, DHA/AA, EPA+DHA/AA の変化は冠動脈プラークの変化率と有意な負の相関を示した。また、この相関は、LDL コレステロールが 70 mg/dL 未満にコントロールされている症例で強くなった。すなわち、スタチン治療により LDL コレステロールが 70 mg/dL 未満にコントロールされているにもかかわらず冠動脈のプラークが進展する症例は、LDL コレステロールよりも脂肪酸バランスが動脈硬化の進展に強く関与していると考えられる。

スタチン治療は、 $\omega$ -3系と $\omega$ -6系脂肪酸の比を低下させることが報告されている。これまで、そのメカニズムについて十分には解明されていなかった。スタチンはコレステロール合成経路を阻害することにより Ras や Rho の活性を抑制し、抗炎症効果やプラーク安定化効果などの多面的作用を発現する。 $\omega$ -3系と $\omega$ -6系脂肪酸の比の低下は、スタチン治療により Rho の活性が抑制されることにより、Rho により抑制されている長鎖化酵素や不飽和化酵素の遺伝子発現が増強されたためと考えられる。

JELIS 試験では、EPA 投与群 (スタチン+EPA 併用療法) はコントロール群 (スタチン単独療法) と比較し 19%有意に心血管イベントが低下した。また、REDUCE-IT 試験では、スタチン治療中の高 TG 血症の症例において、EPA 投与群 (スタチン+EPA 併用療法) はコントロール群 (スタチン単独療法) と比較し 25%有意に心血管イベントが低下した。これらの試験を解釈するうえで重要なことは、コントロール群はスタチン治療されており、EPA 群はスタチンに EPA が併用されているという点である。上述のように、スタチンは $\omega$ -3系と $\omega$ -6系脂肪酸の比を低下させてしまうため、EPA の併用療法により有意なイベント抑制効果を示すことができたのではないかと考えられる。すなわち、スタチンと $\omega$ -3系脂肪酸の併用療法は極めて合目的であり、スタチンの弱点を補っている可能性があると考えられる。

【プロフィール】

<学歴>

1996年3月 金沢大学医学部卒業

2002年3月 金沢大学大学院医学系研究科博士課程修了（医学博士）

<職歴>

1996年4月 金沢大学医学部 第2内科

1997年4月 横浜栄共済病院 循環器内科

1998年4月 金沢大学医学部 第2内科関連病院

2004年4月 横浜栄共済病院 循環器内科

2007年4月 横浜栄共済病院 循環器内科 医長

2012年4月 横浜栄共済病院 循環器内科 副部長

2016年4月 横浜栄共済病院 循環器内科 部長

2019年6月 横浜栄共済病院 院長補佐

2020年4月 横浜栄共済病院 診療部次長

2021年4月 横浜栄共済病院 診療部長

<所属学会>

日本内科学会（認定内科医、総合内科専門医、指導医、JMECC インストラクター）

日本循環器学会（循環器専門医、Fellow of Japanese Circulation Society (FJCS)、関東甲信越支部評議員）

日本心血管インターベンション治療学会（認定医、CVIT Editorial Board Member）

日本動脈硬化学会（動脈硬化専門医、指導医、評議員、JAT Editorial Board Member）

日本経カテーテル心臓弁治療学会（経カテーテルの大動脈弁置換術実施医、指導医）

日本心血管画像動態学会（評議員）

日本心不全学会（ICD/CRT-D 研修修了医）

日本救急医学会（ICLS インストラクター）

## シンポジウム 2-2 (S2-2)

### 高脂血症治療薬 EPA・DHA 製剤による 高齢者認知機能改善効果の検証

<sup>1)</sup> 島根大学医学部内科学第三 (脳神経内科)、<sup>2)</sup> 島根県病院局、  
<sup>3)</sup> 島根大学医学部環境生理学

長井 篤<sup>1)</sup>、山口 修平<sup>2)</sup>、橋本 道男<sup>3)</sup>

わが国では、2025年には高齢者の5人に1人が認知症になると予測されており、高齢社会の日本では認知症に向けた取り組みがますます重要になっている。認知症にしめるアルツハイマー型認知症 (AD) と血管性認知症の割合は、それぞれ65～70%と15～20%と報告されているが、これら認知症の発症年齢と進行速度は、高血圧、糖尿病などの病因性プロセスや、遺伝的素因、ならびに身体活動の低下や不健康な食事などの環境要因によっても影響を受ける可能性が明らかにされつつあり、以前にもまして生活習慣の観点から認知症予防に取り組む必要がある。2000年前後に魚油の摂取増加は認知症の発症を予防する可能性が報告されて以来、 $\omega$ 3系脂肪酸の脳機能維持効果とその臨床応用に関する多くの研究がなされてきた。

$\omega$ 3系脂肪酸の中でもドコサヘキサエン酸 (DHA) は、脳内総脂肪酸の11～20%を占めるが、ヒトの神経細胞にはDHAを合成する $\Delta$ 6不飽和化酵素が欠損しているために、脳内の豊富なDHAの大半は直接食事から補給され则认为られている。高齢者やAD患者の脳内のDHA量は健常者に比べて低いことや、心血管系疾患の疫学調査研究として著名なFramingham Studyのサブ解析によると、赤血球中DHA量の低い群ではMRI画像上の脳容積が小さく、認知機能テストのスコアも低値を示したことなどから、 $\omega$ 3系脂肪酸の摂取量の低下が脳の認知機能やADの発症・進行に影響を及ぼすことが示唆される。我々は、できるだけ早期から、かつ長期間にわたり取り組むことが認知症予防に有効であると考え、食事栄養、特に $\omega$ 3系脂肪酸による認知症予防の確立を目指して、長年、取り組み、島根県在住の健常高齢者を対象として介入試験を行ってきた。その成果として、DHA・EPAを強化した食品あるいは強化乳飲料の摂取により、加齢性認知機能低下 (ARCD) 高齢者、あるいは認知症一步手前の軽度認知障害 (MCI) 高齢者の認知機能低下などを予防・進行抑制出来る可能性を報告している。

そのような中、2019年に世界保健機構 (WHO) から「栄養的介入」が認知症リスク低減因子の一つとして提唱され、その提言では「地中海食やWHO勧告に沿った健康的なバランスの取れた食事は推奨されるが、ビタミンB・E、多価不飽和脂肪酸、その複合サプリメント

ントは推奨されない」と結論づけている。しかしながら、この否定的な結論に反して、最近の RCT メタ解析報告では、 $\omega$ 3系脂肪酸摂取による認知機能低下への予防・進行抑制効果の可能性が報告されている。本シンポジウムでは、高脂血症治療を目的として本学附属病院に通院した高齢者患者を中心とした20名を対象者にして行った、高脂血症治療薬 EPA・DHA 製剤による高齢者認知機能改善効果の検証結果について報告し、 $\omega$ 3系脂肪酸による認知症予防効果の可能性について紹介する。

#### 【プロフィール】

##### <略歴>

- 1988年 島根医科大学医学部卒業
- 1995年 島根医科大学医学部附属病院助手
- 1997年 博士(医学)(島根医科大学)
- 1999年～2001年 ブリティッシュ・コロンビア大学(カナダ)神経部門(客員研究員)
- 2004年 島根大学医学部医学科臨床検査医学講座助教授
- 2011年 島根大学医学部臨床検査医学講座教授
- 2019年 島根大学医学部内科学講座内科学第三教授

## シンポジウム 2-3 (S2-3)

### 脳血管障害における $\omega$ 3 脂肪酸の役割

奈良県立医科大学脳神経外科／脳卒中センター

中川 一郎、木次 将史、横山 昇平、前岡 良輔、中瀬 健太、岡本 愛、田中 伯、  
古田 隆徳、佐々木 弘光、山田 修一、中瀬 裕之

昨年改定された脳卒中治療ガイドライン 2021 では脳卒中発症予防において脂質異常症患者には LDL コレステロールをターゲットとしたスタチンの投与が強く勧められおり、特に脳梗塞慢性期における再発予防においては LDL コレステロール < 100 mg を目標とした脂質管理が目標と明記され、さらに冠動脈疾患を合併している場合には LDL コレステロール < 70 mg の目標値が推奨度は低いながらも明記された。しかし $\omega$ 3系多価不飽和脂肪酸に関してはスタチンで脂質異常症治療中の患者において併用することは妥当であるとの記載にとどまっている。我々は脳血管障害の外科的治療において $\omega$ 3脂肪酸製剤を積極的に使用してきた。特に頸動脈狭窄症においてスタチン及び $\omega$ 3脂肪酸製剤を4週間投与後にステント留置術を行うとスタチン単独群に比してTG, CRP, EPA/AA 比は有意に低下し、術後の塞栓症や術後再狭窄を有意に抑制することを示した。またその効果は症候性頸動脈狭窄症症例においてより有意に認められることを示した。一方、脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮は未だ解決しておらず、一定の割合で発症し予後を悪化させる要因となっている。我々は本病態に対して $\omega$ 3脂肪酸製剤の投与によりくも膜下出血後の脳血管攣縮を抑制する効果があることを示した。本講演では $\omega$ 3脂肪酸製剤の脳血管障害における臨床展開について概説する。

## 【プロフィール】

### <略歴>

平成 9 年 3 月 奈良県立医科大学 卒業  
平成 21 年 4 月 ~ 公立大学法人奈良県立医科大学 助教 (脳神経外科)  
平成 22 年 7 月 ~ 同上 学内講師 (脳神経外科)  
平成 28 年 7 月 ~ 同上 講師 (脳神経外科)  
平成 29 年 11 月 ~ 同上 准教授 (脳神経外科)  
令和 3 年 1 月 ~ 同上 病院教授 (脳卒中センター) (兼任) 現在に至る

### <留学歴>

平成 14 年 9 月 ~ 平成 15 年 9 月 ドイツ マインツ大学脳神経病態生理学講座研究員  
平成 28 年 3 月 ~ 平成 28 年 5 月 ドイツ シュツットガルト大学 / フランス ランス大学病院研修

### <学会活動等>

日本脳神経外科学会代議員、日本脳循環代謝学会幹事、日本脳神経外科コンgres査読委員、日本脳神経血管内治療学会査読委員、日本脳卒中の外科学会代議員 / 査読委員、脳神経外科と手術機器学会学術企画委員、日本脳神経外傷学会学術評議員、日本脳神経血管内治療学会近畿地方会幹事、日本脳神経外科学会近畿支部学術評議員、JNIS 査読委員

### <資格>

奈良県立医科大学博士 (医学)	平成 16 年 2 月 4 日
日本脳神経外科学会専門医	平成 18 年 7 月 23 日 ~
日本脳卒中学会専門医	平成 25 年 12 月 21 日 ~
日本脳神経血管内治療学会指導医	平成 29 年 4 月 1 日 ~
日本脳卒中の外科学会技術指導医	平成 30 年 7 月 1 日 ~
日本脳神経外傷学会認定指導医	令和 3 年 4 月 1 日 ~
臨床研修指導医	平成 16 年 8 月 21 日 平成 28 年 4 月 1 日 ~

### <賞罰>

平成 16 年 奈良県医師会学術奨励賞  
平成 21 年 中島佐一学術研究奨励賞  
Poster award of 4th Asia Pacific Symposium on Neural Regeneration, 2004  
Poster award of Asia Pacific Stroke Conference 2014  
平成 30 年 日本脳循環代謝学会賞  
令和 3 年 日本脳神経血管内治療学会誌 (JNET) 査読者賞

## ランチョンセミナー

### 弘前 COI ビッグデータ解析 ～内臓脂肪と腸内細菌の関係～

花王株式会社 ヘルス&ウェルネス研究所

大里 直樹

メタボリックシンドロームは、内臓肥満に高血圧・高血糖・脂質代謝異常が組み合わさることにより、心臓病（死因第2位）や脳卒中（死因第4位）などになりやすい病態である。国民健康栄養調査では、メタボリックシンドロームの罹患率はここ10年間改善していないことが分かる。これまで、効果が確認された健康素材を中心に、さまざまな解決方法が提案されているものの、改善していないことから考えて、更なるアプローチの提案が必要であることが伺える。

我々は、弘前大学、東京大学と協働し、3000項目にも及ぶ健康ビッグデータ（1000名×6年）を用いて、内臓脂肪の蓄積に寄与する因子を網羅的に解析し、根本的な因子の解明を目指してきた。本研究方法は、これまでの細胞・動物を用いた素材スクリーニングによる方法とは全く異なったアプローチであり、実際にどのような日常生活をしているヒトが、内臓脂肪を蓄積したかを網羅的に解析し、多くの新知見を世の中に英論文として発信してきた（医学論文として、計12報）。その中で、内臓脂肪の蓄積に関与する重要な腸内細菌として、*Blautia* 菌を横断研究で初めて見出し、経年解析にて、*Blautia* 菌が減ったヒトは、内臓脂肪が増加していることを確認してきた。本菌は、性差なく効果を発揮することが確認できている。さらに、*Blautia* 菌を投与することによって、腸内細菌の *Blautia* 菌が増加し、内臓脂肪を中心としたメタボリックシンドロームが改善することを見出し、*Blautia* 菌が内臓脂肪低減を作用するキーファクターの1つであることを初めて見出した。

驚くことに、本菌は、内臓脂肪のみではなく、メタボリックシンドロームのすべての因子と相関することが分かりつつあり、内臓脂肪低減剤としての効果のみならず、メタボリックシンドロームの改善に効果的であることが確認できている。*Blautia* 菌は、ビッグデータ解析の結果、本菌（属）の特徴は、①全被験者が保有する、②被験者によって本菌の存在量は異なるものの全腸内細菌の3～12%が、本菌であり、本菌は、主要菌であるといった2点である。我々は、本菌を増やす技術を確立することが出来れば、内臓脂肪を初めとしたメタボリックシンドロームを改善できる可能性がある。

また、本ビッグデータ解析を通して、本菌を初めどのような因子が内臓脂肪の蓄積に重要なのが分かってきた。今後、個々人に適した内臓脂肪（メタボリックシンドローム）の改善方法の提案を目指していきたい。

【プロフィール】

<学歴>

2005年 3月 京都大学 農学研究科 応用生命科学専攻 卒業  
2009年 4月 京都大学大学院 農学研究科 応用生命科学専攻 入学  
2011年 3月 京都大学大学院 農学研究科 応用生命科学専攻 卒業  
2018年 4月 弘前大学大学院 医学研究科 医科学専攻 入学  
2021年 3月 弘前大学大学院 医学研究科 医科学専攻 修了

<職歴>

2011年 4月 花王株式会社 ヘルスケア食品研究所  
(現ヘルス&ウェルネス研究所) 入社  
現在に至る

<表彰>

2011年 8月 特に優れた業績による返還免除 (JASSO)  
2020年 12月 弘前大学学術特別賞 受賞  
現在に至る

## ランチョンセミナー

### 腸内細菌 *Blautia* の内臓脂肪低減効果の検証

弘前大学 農学生命科学部 食料資源学科

前多 隼人

**【背景・目的】** 肥満によっておこる生活習慣病の発症と腸内細菌叢の関係が報告されている。*Blautia* 属細菌は、ヒトや動物の腸内細菌のうちの3～11%程度を占める主要腸内細菌である。*Blautia* 属細菌の特徴として、腸管内での短鎖脂肪酸の産生能が高いことが知られている。また、疫学調査の結果、*Blautia* 属菌の多い人ほど男女ともに内臓脂肪面積が小さいことが明らかになった [1]。そこで本研究では *Blautia* 属菌を経口摂取した際の内臓脂肪重量に対する作用について、マウスによる動物試験により検証をおこなった。

**【方法】** *Blautia hansenii* 菌株は理研 BRC より入手した。菌体を培養後、加熱殺菌により死菌化し凍結乾燥したものを用いた。C57BL/6J マウス (3週齢、オス) を1週間の予備飼育の後、飼料、水自由摂取の条件で9週間の実験飼育をおこなった。実験群は通常食 (AIN-93G 食) 群 (NF 群)、脂質 20% 高脂肪食群 (HF 群)、脂質 20% 高脂肪食 + *Blautia* 菌群 (HF+*Blautia* 群) の3群とした。HF + *Blautia* 菌群には *Blautia* 菌を約  $1 \times 10^9$  (CFU/1匹/1日あたり) 投与した。実験飼育期間中、体重、摂食量、飲水量、糞便重量の測定をおこなった。実験飼育終了後、解剖し、白色脂肪組織重量、血清成分を測定した。更に糞便のメタゲノム解析をおこない、腸内細菌叢の変化についても分析した。

**【結果】** HF+*Blautia* 群は HF 群と比較し体重が低い傾向を示した。更に HF+*Blautia* 群は HF 群と比較し、精巣周囲白色脂肪組織及び総白色脂肪組織重量が有意に低い値であった。また耐糖能の改善傾向、腸管内での短鎖脂肪酸産生能の改善、及び消化管ホルモンのペプチド YY の血清濃度の上昇が確認された。以上の結果から、*Blautia hansenii* 菌株の投与は腸内細菌叢の改善を通して、高脂肪食によって誘導される内臓脂肪の蓄積を抑制することが示唆された。

**【参考文献】** [1] Ozato, N. *et al.* npj Biofilms and Microbiomes 5 (28), 2019.

<現職>

弘前大学農学生命科学部 食料資源学科 准教授

【プロフィール】

<学歴・略歴>

2003年 3月 北海道大学 水産学部卒業  
2005年 3月 北海道大学大学院 水産科学研究科 修士課程修了  
2008年 3月 北海道大学大学院 水産科学院 博士課程修了  
2008年 4月 弘前大学 農学生命科学部生物資源学科 助教  
2016年 11月～ 弘前大学 農学生命科学部食料資源学科 准教授  
2018年 5月～ 弘前大学地域戦略研究所 兼任教員

<専門分野>

食品科学、食品栄養化学

<研究内容>

機能性評価や有用品種の生産による地域農林水産物の高付加価値化  
食品成分による脂肪細胞での脂質代謝、糖代謝改善作用

## O-1

### マウス新生仔のミエリン鞘形成における必須脂肪酸の役割

<sup>1)</sup> 麻布大学大学院 環境保健学研究所、

<sup>2)</sup> 麻布大学 生命・環境科学部

西田 莉理<sup>1)</sup>、原馬 明子<sup>2)</sup>、山本 純平<sup>2)</sup>、納谷 裕子<sup>2)</sup>、

荻原 喜久美<sup>1) 2)</sup>、守口 徹<sup>1) 2)</sup>

**【緒言】**我々は、これまで必須脂肪酸の代謝酵素である $\Delta 6$ 不飽和化酵素欠損(D6D KO)マウスと人工飼育を組合わせた検討で、新生仔の成長発達において、身体の「成長」はアラキドン酸(ARA)が、機能性を伴う「発達」ではドコサヘキサエン酸(DHA)が重要な役割を示すことを報告した。しかし、新生仔期中枢神経系の形成に関わる詳細な検討は行っていない。そこで、先行研究と同様にD6D KOマウスと人工飼育を用い、中枢神経系のミエリン鞘(髄鞘)形成を指標に必須脂肪酸の働きについて検討した。本試験は、学内の動物実験倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号:200318-4)。

**【実験方法】**必須脂肪酸としてリノール酸と $\alpha$ -リノレン酸を含むCont乳と、これにARA、DHAを単独、もしくは、これらをマウスの初乳に近い比率で併用した人工乳を用いて、D6D KO新生仔マウスの人工飼育を行った。対照群には、野生型マウスにCont乳を与えた群(WT-Cont)を設定した。人工飼育開始から、2週目(16日齢)に視神経を採取し、その断面を電子顕微鏡で観察して髄鞘の形成程度を評価した。また、組織採取した赤血球の膜中脂肪酸組成も分析した。

**【実験結果】**WT-Cont群と比較して、KO-Cont群は、顕著な髄鞘厚の低下とミエリンG比(有髄神経線維の内径(軸索)/外径)の上昇が確認された。これに対して、KO-DHA群、KO-ARA群では、有意な髄鞘厚の上昇と、ミエリンG比の低下が認められたが、最も高い有効性を示したのは、ARAとDHAを併用した群であった。また、赤血球膜の脂肪酸分析でもWT-Cont群の組成に最も近似していたのは、ARAとDHAを併用した群であった。

**【考察】**髄鞘形成を評価した今回の結果では、先行研究のように、ARA、DHAの両脂肪酸の明確な役割とは異なり、ARAやDHAの単独摂取では不十分で、両脂肪酸を初乳に近い比率で併用摂取することにより相加的に奏効して髄鞘を形成することがわかった。髄鞘形成には、軸索の成長とともに脳内のオリゴデンドロサイトによる直接的な関与が知られている。これらのことは、妊娠中に母獣から得られる脂肪酸だけでなく、新生仔の誕生後のARAやDHAの摂取が、脳内のオリゴデンドロサイト活性化を含め、中枢神経系の髄鞘化に重要であることを示唆している。

## O-2

## 四塩化炭素投与ラットの肝臓・血漿における脂質酸化機構の解析

1) 東北大学 大学院農学研究科、2) 東海大・医・生体防御学

○仲川 清隆<sup>1)</sup>、加藤 俊治<sup>1)</sup>、竹腰 進<sup>2)</sup>

**【目的】** 食品や私たちの身体（生体）を構成する脂質が酸化され過酸化脂質となり、食品劣化や疾病に繋がると言われて久しい。以来そのメカニズム、即ち“食品や生体中で、脂質は実際にどのように酸化（ラジカル酸化、酵素酸化、一重項酸素酸化など）され、どのような過酸化脂質が生じ得るのか（そして、その影響）の解明”が、過酸化脂質研究者の目標と感じている。こうした中で我々は、“過酸化脂質のヒドロペルオキシ基の近傍構造（酸素の結合部位）を解析できれば、脂質がどのように酸化されるのかわかる？”との考えの基で研究に取り組み、Naを用いたLC-MS/MS法によってリン脂質ヒドロペルオキシド（PCOOH）をはじめ様々な過酸化脂質のヒドロペルオキシ基の近傍構造のわずかな違いを捉え、脂質がどのように酸化されるのかを判断できるようになってきた。本法の実用性の評価の一環として、本研究では、四塩化炭素による急性肝障害モデル（薬物代謝系を介して発生するラジカルにより肝障害が誘発される）の肝臓や血漿を解析し、ラジカル酸化の亢進を捉えられるかを評価した。

**【方法と結果】** 9週齢の雄性Wistarラットへ四塩化炭素（0.15 mL/100 g 体重）を背部皮下投与し、経時的に肝臓と血漿を採取し、Naを用いたLC-MS/MS法でPCOOH（とくに酸素の結合部位）を解析した。その結果、四塩化炭素の投与直後より肝臓のPCOOHは急激に増加し、12時間後には約4倍の値となった。加えて、酸素の結合部位の解析により、その酸化機構は確かにラジカル酸化であることがわかった。増加したPCOOH量は試験期間中（～72時間）正常値に戻ることは無く、四塩化炭素投与後少なくとも72時間は肝臓においてラジカルが発生し続けていると考えられた。一方、興味深いことに血漿では、一時的に一重項酸素酸化が起り、次いで徐々にラジカル酸化が亢進する（72時間までPCOOHが増加する）ようであった。このように、Naを用いたLC-MS/MS法により脂質の酸化機構を捉えられると考えられ、今後はPCOOH以外の他の脂質クラスも解析することで四塩化炭素による急性肝障害モデルの酸化メカニズムをより詳細に解明していきたいと考えている。

## O-3

# 腸管 PUFA/GPR120 シグナルによる海馬 PGD2- ミクログリア 神経炎症サイクルの遠隔抑制

埼玉医科大学 医学部薬理学

○吉川 圭介、岩佐 健介、山本 梓司、丸山 敬

**【目的】** 食事性肥満原因遺伝子 GPR120 は腸管に発現しており、食事時の多価不飽和脂肪酸 (Polyunsaturated fatty acid: PUFA) をリガンドとして glucagon-like peptide (GLP) -1 を分泌すること、さらには GPR120 機能不全がマウス、ヒトにおいて肥満を引き起こすことが知られている。本研究は、腸管における PUFA/GPR120 シグナルと脳内神経炎症との関係性を解明するために、GPR120 ノックアウト (KO) マウスの神経炎症、神経機能、記憶学習能を評価した。

**【方法】** 16 週齢雄 GPR120KO マウスを実験に用いた。長期投与実験は、0.01% インドメタシン含有飼料で飼育、またリラゲルチド投与はアルゼット浸透圧ポンプ (室町機械) の皮下に埋め込み処置を行い 200 mg/kg/day で注入されるよう処置した。それぞれ 5 週齢から 16 週齢まで 11 週間飼育した。

**【結果】** GPR120KO マウス海馬において、神経炎症 (PGD2 産生増加、ミクログリア活性化)、神経変性 (神経新生の減少、海馬体積の減少、記憶学習能の低下) が見られた。また GPR120KO マウスの腹腔内へのリラゲルチド (GLP-1 アナログ) 持続的投与、インドメタシン含有飼料による PGD2 産生阻害により、海馬における神経炎症・神経変性が抑制された。

**【考察】** GPR120KO マウスの海馬における PGD2- ミクログリア神経炎症サイクルおよび神経変性が、PGD2 産生阻害、リラゲルチドによる末梢 GLP-1 生理活性の増強により抑制された。GPR120KO マウスは、GPR120 機能不全により腸管における GLP-1 分泌が低下し、GLP-1 が脳内に到達する量が減少する。脳内 GLP-1 生理活性の低下により、GPR120KO 海馬ではミクログリア活性化を抑制することができず、PGD2- ミクログリア神経炎症サイクルが常に起きている。その結果 Nrf2 / SOD2 抗酸化パスウェイが低下し、活性酸素種 (ROS) が増加、神経新生の低下が起きると考えられる。

**【結論】** 食事時の PUFA が腸管 GPR120 受容体を刺激することにより腸管より分泌された GLP-1 が、脳内に到達しミクログリアに作用することによって、PGD2- ミクログリア神経炎症を抑制し、海馬のホメオスタシスに寄与していると考えられる。

## O-4

## 極長鎖脂肪酸による毒性とその解毒装置としての ペルオキシソームの役割

徳島大学大学院 社会産業理工学研究部

田中 保、Hanif Ali、小林 美佑、Rumana Yesmin Hasi、栗飯原 睦美、  
林 順司、川上 竜巳

**【目的】** 炭素数 (C) 20 以上の飽和あるいはモノ不飽和脂肪酸は極長鎖脂肪酸と呼ばれる。極長鎖脂肪酸は動物スフィンゴ脂質に多いが、植物油脂やその硬化油にも含まれている。我々はこれらの極長鎖脂肪酸を食事性に摂取しているのが、その細胞への影響は詳しく調べられていない。この理由の1つは飽和型の極長鎖脂肪酸は極めて水に溶けにくく、生化学的な解析が難しい点にある。最近、我々は、極長鎖脂肪酸をアルブミン複合体として水中に分散させる方法を開発した<sup>[1]</sup>。今回、この方法を用いて、極長鎖脂肪酸の細胞毒性について解析を行った。

**【方法】** イソプロパノールに溶解させた極長鎖脂肪酸をアルブミン溶液と混和することで、脂肪酸/アルブミン複合体を形成した。これを 0.2  $\mu\text{m}$  フィルターで濾過し、濾液に含まれる脂肪酸量を定量することで脂肪酸溶解性を判定した。また、脂肪酸/アルブミン複合体をチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞の培養上清に加え、細胞に脂肪酸を取り込ませた。トリパンブルー排除試験によって生存細胞を判別し、細胞毒性を調べた。

**【結果と考察】** 培養上清に残存する脂肪酸量の解析から、ペルオキシソームが正常に機能する野生型 CHO 細胞は、C20 ~ C26 の極長鎖脂肪酸をパルミチン酸と同レベルかその 40% 程度の効率で細胞に取り込むことがわかった。しかし、取り込まれた極長鎖脂肪酸は細胞脂質にはほとんど蓄積していなかった。一方、ペルオキシソーム欠損 CHO 細胞は、野生型細胞の数倍のレベルで極長鎖脂肪酸を細胞脂質に蓄積した。調べた中で最も細胞毒性が強い脂肪酸は C20:0 で野生型およびペルオキシソーム欠損細胞に対し、それぞれ、30  $\mu\text{M}$ 、5  $\mu\text{M}$  で細胞死を誘導した。この細胞死は極長鎖脂肪酸の蓄積量に比例する様式であった。これらのことから、ペルオキシソームは過剰の極長鎖脂肪酸の酸化的消去により脂肪酸毒性を解毒しており、ペルオキシソームの機能低下は極長鎖脂肪酸毒性による細胞傷害を招く可能性があることが明らかになった。

1) Hanif et al., Biochim. Biophys. Acta, 1867, No.2, 2022, 159088

## O-5

### トリアシルグリセロールヒドロペルオキシドの吸収代謝の新仮説検証 ～疾病との関連解明に向けて～

1) 東北大、2) 福島大、3) 秋田大、4) 東京海洋大

高橋 巧<sup>1)</sup>、加藤 俊治<sup>1)</sup>、伊藤 隼哉<sup>1)</sup>、吉永 和明<sup>2)</sup>、桐明 絢<sup>3)</sup>、後藤 直宏<sup>4)</sup>、  
仲川 清隆<sup>1)</sup>

**【目的】** 食品に含まれる脂質の大部分はトリアシルグリセロール (TG) であり、酸化されると酸化一次生成物である TG ヒドロペルオキシド (TGOOH) となる。近年我々は LC-MS/MS を用いて、未開封の食用油脂中にも微量の TGOOH が含まれることを明らかにした<sup>[1]</sup>。故に、ヒトは食事を通じて TGOOH を日常的に摂取していると考えられる。他方、TGOOH はヒトの体内 (e.g., 血中) にも存在しており<sup>[2]</sup>、その疾病 (e.g., 動脈硬化症) との関連を明らかにするためにも、食事由来 TGOOH の吸収代謝の解明が求められている。その中で我々はごく最近、微量 (0.01% w/w TG) の TGOOH をラットに与え、その後の生体試料から TGOOH を初めて検出した。この結果から、TGOOH の一部が腸管吸収された可能性、あるいは、その摂取刺激<sup>[3]</sup> が生体内で TG の酸化 (TGOOH の生成) を誘発した可能性が想定された。そこで本研究では、安定同位体標識 (重水素:D2) TGOOH をラットに投与し、TG の生体内酸化で生じ得るものと区別して測定することで、上記の仮説を検証した。

**【方法・結果】** 既報<sup>[1, 4]</sup> を応用し D<sub>2</sub>-TGOOH を合成した。これをトリオレオイルグリセロール (OOO-TG) に添加しエマルションとした後、胸管リンパカニューレーション手術を施したラットに投与した (24 nmol D<sub>2</sub>-TGOOH)。回収したリンパ液を分析した結果、D<sub>2</sub>-TGOOH は殆ど検出されなかったため (定量下限 1-10 fmol)、摂取物はそのままの形では腸管吸収されないと結論付けられた。対して、未標識 TGOOH (OOO-TG の酸化産物) は明瞭に検出され、生体内での TG の酸化 (TGOOH の生成) が示唆された。また、興味深いことに、脂質の酸化はラジカルや一重項酸素 (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) 等によって開始されるが、検出された TGOOH は主に <sup>1</sup>O<sub>2</sub> 酸化産物であった。この背景として、摂取した TGOOH やその分解・還元物の消化管内への流入刺激が <sup>1</sup>O<sub>2</sub> 産生 (e.g., 免疫応答) を惹起させた可能性が考えられ、現在 in vitro 等で更なる評価を進めている。

[1] Kato *et al.*, 2018. [2] Shrestha *et al.*, 2015. [3] Keewan *et al.*, 2020. [4] Yoshinaga *et al.*, 2020

## O-6

### 急性心筋梗塞患者における non-HDL コレステロールの 臨床転帰への影響の検討

弘前大学大学院 医学研究科 循環器腎臓内科学講座

對馬 迪子、妹尾 麻衣子、市川 博章、西崎 史恵、澁谷 修司、  
花田 賢二、横山 公章、富田 泰史

**【目的】** non-HDL コレステロールの急性心筋梗塞（AMI）患者の臨床転帰への影響を検討すること。

**【方法】** 発症 24 時間以内に緊急 PCI（経皮的冠動脈インターベンション）が施行された AMI 連続 1,295 例のうち、脂質検査未施行の 11 例を除いた 1,284 例を解析対象とした。入院時 non-HDL コレステロールの 3 分位にて以下のように 3 群に分類した（non-HDL < 128.9 mg/dL：低値群（n=429）、128.9 < non-HDL < 162.0 mg/dL：中間群（n=427）、162.0 mg/dL < non-HDL：高値群（n=428））。エンドポイントは総死亡とし、観察期間の中央値は 3.8 年であった。

**【結果】** 3 群間において、non-HDL コレステロールが高くなるにつれて平均年齢が若くなり、BMI が高くなっていた。性別は 3 群間で有意差を認めなかった。Killip IV の割合は低値群で多くなっていたが、急性期左室収縮能（LVEF）は 3 群間で有意差を認めなかった。入院時スタチン内服率は 31.6 %、21.2 %、11.6 % と低値群ほど高かった。 Kaplan-Meier 曲線で non-HDL コレステロール低値群（44.4%）、中間群（31.7%）、高値群（26.4%）の順に 10 年死亡率が高くなっていた（Log-rank 解析により  $p < 0.05$ ）。多変量解析では、低値群は高値群に比べて有意に死亡率が高かった（高値群に対するハザード比（HR）：1.46、95% 信頼区間（95% CI）：1.02-2.08、 $p < 0.05$ ）。その他の有意な予後規定因子の HR は、年齢：1.06（95% CI：1.04-1.07）、LVEF：0.96（95% CI：0.95-0.97）、Killip IV：3.45（95% CI：2.41-4.94）、BMI：0.94（95% CI：0.90-0.98）、男性 1.47（95% CI：1.07-2.02）であった。

**【結論】** non-HDL コレステロール低値 AMI は予後不良であり、低 non-HDL コレステロールは独立した予後規定因子であった。

## O-7

### 酸化安定性に優れたドコサヘキサエン酸摂取(297 mg /日)は 健常高齢者の記憶機能を維持する

<sup>1)</sup> 不二製油グループ本社(株)、<sup>2)</sup> 島根大学医学部、<sup>3)</sup> 加藤病院、  
<sup>4)</sup> Jahangirnagar University

市瀬 嵩志<sup>1)</sup>、橘 伸彦<sup>1)</sup>、松崎 健太郎<sup>2)</sup>、加藤 真晴<sup>1)</sup>、盛川 美和子<sup>1)</sup>、  
若槻 晴美<sup>2)</sup>、田邊 洋子<sup>2)</sup>、加藤 節司<sup>3)</sup>、大畑 修三<sup>3)</sup>、大野 美穂<sup>3)</sup>、  
Shahdat Hossain<sup>2) 4)</sup>、紫藤 治<sup>2)</sup>、橋本 道男<sup>2)</sup>

**【目的】** 認知機能維持に有効な DHA 摂取の多くはサプリメントの形態であり、また量も多い(一日に約 1000 mg 程度)ことが特徴であるが、DHA の有効摂取量下限については不明である。そこで、食品に添加可能な酸化安定性に優れた DHA を一日当たり 297 mg 摂取することが健常高齢者の認知機能に影響するか、ヒト介入試験を実施した。

**【方法】** 健常高齢者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験とし、1日に DHA 297 mg と EPA 137 mg を含む乳飲料を摂取する DHA 群と、カロリー調節のために大豆油を添加した乳飲料を摂取するプラセボ群の 2 群とした。380 項目以上の評価を実施し、有意確率 0.05 以下とした。本発表では赤血球膜脂肪酸組成、認知機能および骨代謝に関する結果を示す。本研究は島根大学医学部の倫理委員会で審議、承認され(通知番号: 2899)、UMIN に登録済である(登録番号: UMIN000031699)。

**【結果】** 試験開始後 6 ヶ月目より赤血球膜脂肪酸中の DHA と EPA が占める割合は DHA 群で有意に高かった。認知機能評価では、試験開始前と開始後 12 ヶ月の変化値で比較すると、異なる 2 種類の試験における遅延再生項目で DHA 群はプラセボ群に対して有意な高値を示した\*<sup>1</sup>。また初期検診で認知機能試験(MMSE)の結果が 28 点以上だった被験者データを用いたサブ解析の結果、血清中の骨吸収マーカーが DHA 群にて有意に抑制されていた\*<sup>2</sup>。

**【考察】** 試験結果から、297 mg/日の DHA 摂取で赤血球膜脂肪酸中の DHA レベル上昇と、加齢に伴い低下する記憶機能が維持増進することが示された(従来では 480 mg/日が記憶機能の維持増進を示す下限\*<sup>3</sup>)。また、サブ解析により DHA 摂取による骨吸収マーカー抑制も見出された。特に高齢者における認知症発症や骨折は患者や介助者の QOL を損なうことから、これらリスクを軽減しうる DHA 摂取の優位性が示された。

**【結論】** 食を通した 1 日当たり 297 mg の DHA 摂取は認知症に関連した老人性疾患の予防に有効である。

\* 1 : Ichinose, *et al.*, J. Funct. Foods, 2020. \* 2 : Ichinose, *et al.*, J. Oleo Sci., 2021. \* 3 : Bo, *et al.*, Nutrients, 2017.

## O-8

## 食事性脂質による脂質代謝変化が尿中メタボロームに与える影響

城西大学 薬学部 栄養生理学講座

矢島 克彦、宮本 悠花、望月 嘉文、上野 滉太、加藤 碧慧、  
齋藤 瑞希、片倉 賢紀

**【背景・目的】** 食事に伴うエネルギー代謝の変化は、尿中メタボロームを変化させる。発表者は、パルミチン酸の一部をオレイン酸に置き換えた高脂肪食によって、脂質代謝能が向上し24時間の脂肪燃焼量が増加することを明らかにしている (Yajima, PLOS ONE. 2018)。しかしながら、食事性脂質による代謝変化と尿中メタボロームに関して先行する知見はない。本発表では、脂肪酸比率の異なる高脂肪食条件での測定データを比較し、食事性脂質による脂質代謝能の変化が尿中メタボロームに与える影響を検証した。

**【方法】** 若年者を対象とし、脂肪酸比率の異なる高脂肪食を摂取した条件で、ヒューマンカロリーメータによるエネルギー代謝測定、および尿中メタボローム解析を行った。下記の①-③の条件でデータを取得し、結果を比較した。全ての実験は城西大学ヒトを対象とした医学系研究倫理審査委員会の承認を得た (人倫理-2020-09A、人倫理-2020-21A)。

①男性 11 名対象：パルミチン酸 (PA: 38 % / 総脂質) またはオレイン酸 (OA: 58 % / 総脂質) をリッチとした食事条件

②男性 10 名対象：オメガ 3 系脂肪酸 (1.6 g/day) を 12 週間摂取する前後での PA リッチ (38 % / 総脂質) の食事条件 (Pre - post test designs)

③男性 6 名対象：中鎖脂肪酸 (MCT: 73 % // 総脂質)、PA (45 % / 総脂質)、OA (81 % / 総脂質)、 $\alpha$ リノレン酸 (49 % / 総脂質) をリッチにした食事条件

**【結果】** ① OA リッチ試行において脂肪燃焼量が上昇 (約 12%) し、尿中の中鎖アシルカルニチン (AC) が減少した。② Post test において、脂肪燃焼量が上昇 (約 25%) し、尿中の短鎖 AC が減少した。③ MCT リッチ試行において、その他の試行と比較して脂肪燃焼量が上昇し、尿中の短鎖 AC が減少した。一方で、中鎖・長鎖 AC は増加した。

**【考察】** 脂質代謝能の向上による脂肪酸のベータ酸化促進に伴い、尿中 AC が減少したと考えられる。一方、MCT リッチ試行では食事性脂質である中鎖脂肪酸が優先的に燃焼されたため、短鎖 AC の減少・中鎖 AC の増加が生じたと考えられる。

**【結論】** 食事性脂質の種類によって脂質代謝と尿中メタボロームは変化する。

## O-9

### 絵本による教育学的配慮に基づいた魚食促進ためのアプローチ

仙台白百合女子大学 人間・健康栄養

青木 千紘、神田 あづさ、北見 果歩、石川 菜奈子、鈴木 未悠、大久保 剛

**【目的】** 日本における魚介類の消費量は減少を続けている。そこで、魚の消費量を上昇させるためには幼少期から魚について理解を深めることが重要であると考え、本研究では保育園児を対象とし、絵本の読み聞かせを行い、魚を食べる動機づけになるか調査したので報告する。

**【方法】** 仙台市内の3つ保育園で保育園児、保育士、栄養士に対して献立として魚を提供する上での問題点などに関してインタビューした。また、作製した絵本を4歳児・5歳児に読み聞かせ、魚を食べることの動機づけになるか調べた。

**【結果】** 園によって魚食を提供する際、園児の好み、コスト、魚種や入手方法などの差異があり、これらが魚食提供に影響を与えていた。また、同じ絵本の読み聞かせを行っても、4歳児・5歳児によって反応が異なることが明らかになった。また、絵本の内容は、4歳児・5歳児を問わず明確に記憶していた。

**【考察】** 魚を食べたいと回答した児のうち、実際の給食では魚を食べない児がいたことから、園児が質問者側の意図を汲んで、求めているであろう回答をしている可能性があり、園児の真意は見極めにくいことが示唆された。

**【結論】** 今回の調査から、絵本を用いた食育は子供に魚を食べることの重要性の理解を促し、動機づけを行うきっかけになることがわかった。しかし、行動変容に移行するためには子供だけでなく親への働きかけが必要であることが示唆された。

魚を摂取することの重要性は年少の段階で理解できているため、年中・年長では「魚が健康に良い」という既知の情報を親に話す必要性をあまり感じられないと考える。これは、子供に承認欲求があるため、既知のデータを親に伝えてもメリットがないと判断したためかと示唆される。そのため、年齢によって一くくりにはできないことが示唆され、発達に対応した教育学的な見地からアプローチを行う必要があると思われる。さらに、子供の食事に大きな影響を与える親に対してもアプローチをすることで行動変容につながると考えた。

## O-10

### 低栄養状態の骨格筋に対する中鎖脂肪酸トリグリセリド摂取の効果

<sup>1)</sup> 神戸大学医学部附属病院、<sup>2)</sup> 神戸大学大学院、<sup>3)</sup> 名古屋女子大学

平林 卓己<sup>1)</sup>、Jihao Xing<sup>2)</sup>、前重 伯壮<sup>2)</sup>、近藤浩代<sup>3)</sup>、藤野 英己<sup>2)</sup>

**【目的】** 低栄養状態では骨格筋のタンパク質合成が抑制され、骨格筋量が減少する。中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) は低アルブミン血症を改善させる効果が知られているが、骨格筋のタンパク質合成に及ぼす影響は知られていない。本研究では低栄養状態からの回復過程における MCT 摂取が筋タンパク質合成に及ぼす効果を検証した。

**【方法】** 雄性 Wistar ラットを対象とし、低タンパク質飼料および摂取制限 (通常時の 40%) による低栄養介入を 6 週間実施した。また、対照群、低栄養介入後に通常飼料を摂取する群、低栄養介入後に MCT 含有飼料を摂取する群に区分し、低栄養状態からの回復を促す栄養介入を 3 週間行った。介入終了後に血中アルブミン濃度と酸化ストレス、肝臓と長趾伸筋の rpS6 リン酸化、長趾伸筋の筋線維横断面積と筋原線維タンパク質を解析した。本研究は所属施設における動物実験委員会の承認を得たうえで実施した。

**【結果】** 低栄養状態では血中アルブミン濃度の減少、酸化ストレスの増加、肝臓と長趾伸筋における rpS6 リン酸化の低下を誘導した。低栄養状態からの回復過程では、通常飼料の摂取ではこれらの項目を回復させなかったが、MCT 摂取では血中アルブミン濃度を増加させ、低栄養に伴う酸化ストレス増加を減衰させた。また、MCT は肝臓の rpS6 リン酸化を増加させ、長趾伸筋の筋線維横断面積、筋原線維タンパク質、rpS6 リン酸化も増加させた。

**【考察】** MCT 摂取は肝臓のタンパク質合成を促進することでアルブミン生成を増加させた。さらにアルブミンの抗酸化作用によって酸化ストレスを減衰させ、低栄養に伴う筋タンパク質合成の低下を回復させたことが考えられた。

**【結論】** 低栄養状態からの回復過程における MCT 摂取は筋タンパク質合成を促進させる効果がある。

## O-11

### 紫外線 (UV-B) 照射に伴う皮膚傷害に対する オメガ 3 系脂肪酸の働き

麻布大学 生命・環境科学部

原馬 明子、遠藤 沙也佳、針谷 姫佳、榎本 結、守口 徹

**【緒言】** 皮膚のバリア機能低下の原因のひとつに、日常生活で浴びる紫外線が挙げられる。そこで、短時間の照射でも日焼けの炎症やシミの原因となる UV-B に着目し、UV-B を照射した際の水分蒸散量と水分含量の変化を経日的に観察して、皮膚バリア機能の低下程度と  $\omega$  3 系脂肪酸の関係を明らかにしようとした。

**【実験方法】** 30 週齢の BALB/c 系  $\omega$  3 系脂肪酸欠乏 ( $\omega$  3Def) と正常 ( $\omega$  3Adq) の雄性マウスを非照射と照射群に分け、実験開始前日にマウス腹部を剃毛した。翌日に水分蒸散量と水分含量を測定し、翌々日に照射群は紫外線を照射 (UV-B 0.5 mW/cm<sup>2</sup> を 5 min/day) した。これを交互に 7 回繰り返し、水分蒸散量と水分含量の測定最終日に、各マウスから紫外線照射部位の皮膚を採取して組織観察と脂肪酸分析を行った。

**【実験結果】** 紫外線照射により、 $\omega$  3Def 群の水分蒸散量は著しく上昇し、最終的に開始時の約 3 倍の上昇量となった。しかし、 $\omega$  3Adq 群は上昇傾向に留まった。一方、水分含量では、紫外線照射の両群共に有意な減少が認められた。また、紫外線照射の両群共に表皮の肥厚が観察された。表皮の各層 (角層、顆粒層、有棘層 + 基底層) では、有棘層 + 基底層は、両群共に著しく肥厚していたが、顆粒層は、 $\omega$  3Def 群のみ減少が観察された。角層は、両群共に肥厚する傾向を示したが、 $\omega$  3Def 群の角層には、脱核していない不自然な角層形成が観察された。皮膚の脂肪酸組成では、 $\omega$  3Def 群で  $\omega$  3 系脂肪酸の低下が観察されたが、これに加えて、照射群のみ総  $\omega$  6 系脂肪酸量が増加する傾向があり、特にリノール酸が有意に上昇していた。

**【考察】** 紫外線 (UV-B) の照射により表皮の代謝回転が亢進し、肥厚することが分かった。 $\omega$  3Adq マウスはその肥厚化に適応して、非照射群と同様の割合で、各層厚バランスを維持していたが、 $\omega$  3Def 群では、この肥厚化に対応しきれず、顆粒層からの未熟な角層への分化が亢進したため、顆粒層が低下し、角層の粗さを生じて皮膚構造が乱れ、水分蒸散量が増加したと考えられた。さらに、減少した顆粒層を補うためのセラミド再構成として、リノール酸が高まったと考えられた。このことから、 $\omega$  3 系脂肪酸は表皮の代謝回転速度を適切に維持して、紫外線による皮膚バリア機能の低下を身体の内側から防いでいると考えられた。

## O-12

## 多価不飽和脂肪酸摂取による慢性腎不全ラットの 糸球体足細胞損傷への影響

<sup>1)</sup> 城西大学 薬学部 栄養生理学講座、<sup>2)</sup> 島根大学 医学部 環境生理学

村松 弘樹<sup>1)</sup>、秋元 尚枝<sup>1)</sup>、橋本 道男<sup>2)</sup>、矢島 克彦<sup>1)</sup>、片倉 賢紀<sup>1)</sup>

**【目的】** 慢性腎不全に伴う透析患者の治療に必要な医療費の増加が社会問題となっており、慢性腎不全の進行を遅延させる手法の確立が重要である。多価不飽和脂肪酸 (PUFA) のアラキドン酸 (ARA) は腎臓の生理的機能の発達や維持に働くプロスタグランジン類の前駆体である。ドコサヘキサエン酸 (DHA) は抗炎症性の高いプロテクチン類やレゾルビン類の前駆体で、糖尿病性腎症の進行や虚血性急性腎不全の発症を抑制する。先行研究では、慢性腎不全モデルラットへの ARA と DHA を含む食餌の摂取が、アルブミン尿を軽減させ、腎機能の低下を抑制した。本研究では、慢性腎不全ラットへの PUFA 摂取による糸球体足細胞損傷に対する影響を評価した。

**【方法】** Sprague Dawley ラット (雄性、6 週齢) を無作為に健常 (Sham) 群と腎不全 (CRF) 群に分けた。CRF 群はさらに Control 群、ARA 群、DHA 群、ARA+DHA 群に分け、実験飼料を自由摂取させた。CRF 群は腎臓の 5/6 を切除し、腎不全処置 4、16 週間後に腎臓を回収、電子顕微鏡を用いた足細胞の観察や足細胞関連 mRNA 発現量の評価、腎臓中の PUFA 酸化代謝物を LC/MS/MS を用いて定量した。本研究は、城西大学動物実験管理委員会の承認 (H28006 号、H31076 号) された後、城西大学動物実験規定、日本生理学動物実験指針に基づいて行った。

**【結果】** Control 群や DHA 群では足突起の構造維持に重要な  $\alpha$ -actinin 4 や synaptopodin mRNA 発現量が低下、足細胞の足突起が肥大・消失していた。一方で、ARA 群や ARA+DHA 群の足細胞損傷は確認されず、 $\alpha$ -actinin 4 や synaptopodin mRNA 発現量の低下を抑制した。さらに、 $\alpha$ -actinin 4 や synaptopodin mRNA 発現量は腎臓中の ARA 由来の PUFA 酸化代謝物量との間に相関関係は認められず、腎臓中の ARA 量との間に正の相関関係が認められた。

**【考察】** 慢性腎不全では、糸球体足細胞の関連 mRNA 発現量が著しく低下し、足突起の構造を破綻させ、足細胞損傷を引き起こすことが示唆された。しかし、ARA の摂取は足細胞損傷を抑制する可能性が考えられた。さらに、足細胞の関連 mRNA 発現量と腎臓中の ARA 量との間に正の相関が認められたことから、足細胞の構造維持には ARA 本体が直接効果を示す可能性が考えられた。

**【結論】** ARA の摂取は、慢性腎不全における糸球体足細胞損傷を抑制し、糸球体での濾過機能を維持することで、尿中アルブミン排泄を抑制する可能性が示唆された。

## O-13

### 破骨細胞分化に対するアディポネクチンの抑制作用

<sup>1)</sup> 人間総合科学大学 人間科学部健康栄養学科、  
<sup>2)</sup> 聖徳大学大学院 人間栄養学研究科、<sup>3)</sup> 赤心堂クリニック

岩崎 有希 <sup>1)</sup>、横山 嘉子 <sup>2)</sup>、久保 宏隆 <sup>3)</sup>、白石 弘美 <sup>1)</sup>

**【目的】** 骨粗鬆症患者数は約 1,100 万人と推定されており、その 80%が女性である。女性は閉経期を迎えると、エストロゲンの分泌量が急激に減少し、アディポネクチンの減少、脂質代謝系の変動を引き起こすことが報告されている。骨粗鬆症は骨形成と骨吸収のバランスが崩れ破骨細胞が増加することが知られているが、しかしながらその原因は不明で、その解明は急務となっている。最近我々はアディポネクチンが LPS 刺激による RAW264.7 細胞の破骨細胞分化を抑制することを見出した。今回の実験は破骨細胞分化マーカーである MCP-1 その他の遺伝子のアディポネクチンによる発現機構の解析を目的とした。

**【方法】** 今回の実験では LPS の刺激により破骨細胞分化を誘導することが知られているマウスマクロファージ様 RAW264.7 細胞を用いた。細胞は 10%低エンドトキシンウシ胎児血清 (FCS) を含む DMEM で 37°C、5% CO<sub>2</sub> 存在下で培養した。遺伝子の発現はリアルタイム PCR を用いて解析した。

**【結果】** 1 μg/mL アディポネクチンで 2 時間プレインキュベーションを行った後に 1 μg/mL の LPS で処理した場合 MCP-1 の発現は 50%程度に減少した。アディポネクチンで長時間処理した場合はアディポネクチンの効果は認められなかった。またアディポネクチン受容体の低分子アゴニストであるアディポロン処理により LPS による MCP-1 の発現は減少した。

**【考察】** 骨粗鬆症におけるエストロゲン減少時のアディポネクチンの働きの詳細な機構はまだ解明できていない。今回の実験でアディポネクチンに破骨細胞分化を抑制する作用があることを明らかにした。このことはアディポネクチン受容体アゴニストによる治療法開発の可能性を示したものである。

**【結論】** アディポネクチン、アディポロンの破骨細胞分化抑制作用は骨粗鬆症発症にアディポネクチン受容体を介した調節機構の存在を示唆したものである。

## O-14

## マウス妊娠後期の胎盤中脂肪酸輸送体の発現推移と 母獣 DHA との相関性

麻布大学 生命・環境科学部

山本 純平、大塚 楓花、原馬 明子、守口 徹

**【目的】**  $\omega$  3系脂肪酸であるドコサヘキサエン酸 (DHA) は新生児の神経系発達に重要であり、その重要性に関わる知見が集約されつつあるが、その輸送過程については不明な点も多い。胎盤には複数の脂肪酸輸送体が存在することが知られているが、妊娠期間におけるそれらの発現変動を詳細に検討した報告は少ない。現代の魚食離れを考慮すると、妊産婦の周産期における  $\omega$  3系脂肪酸不足の影響は大きいことが考えられる。そこで、 $\omega$  3系脂肪酸正常と  $\omega$  3系脂肪酸欠乏の妊娠マウスの胎盤を用いて、胎盤における脂肪酸輸送体発現量を測定し、母体の血清中 DHA 量との関係を明らかにしようとした。

**【方法】**  $\omega$  3系脂肪酸正常 ( $\omega$  3 Adq) ならびに欠乏 ( $\omega$  3 Def) 飼料で飼育繁殖した第2世代以降の CD-1 (ICR) 系雌性マウスの妊娠後期 (13, 15, 17, 19 日目) の胎盤および血液を採取した。胎盤は RNA を抽出し、リアルタイム PCR を用いて脂肪酸結合タンパク質 4 (FABP4)、原形質膜脂肪酸結合タンパク質 (FABPpm)、DHA 特異的輸送体 (Mfsd2a) の発現量を解析し、母獣血清中 DHA 量との相関を検討した。なお、本研究は、本学動物実験委員会の承認を得て実施した (承諾番号: 131227-4)。

**【結果】** 胎盤内の輸送体である FABP4 は  $\omega$  3 Def 群で発現が顕著に増加し、妊娠 13 日目では  $\omega$  3 Adq 群の約 4 倍となった。また、胎盤膜表面の輸送体である FABPpm は  $\omega$  3 Def 群で有意に発現が低下した。一方、胎盤膜表面の DHA 特異的輸送体とされる Mfsd2a は、 $\omega$  3 Adq 群と  $\omega$  3 Def 群との間に差異は見られず、いずれも妊娠 15 日目に最大量を示した。さらに、母体の血中 DHA 量との関連性の評価では、FABP4 発現量には負の相関が、FABPpm 発現量では正の相関が認められた。

**【考察】** 胎盤における脂肪酸輸送体は、胎児の成長に伴って発現が変動する輸送体 (Mfsd2a) や母体の血中 DHA 濃度の低下に伴って発現が減少する輸送体 (FABPpm)、そして母獣の血中 DHA 濃度の低下に連動するように発現が上昇する輸送体 (FABP4) があり、母獣血中 DHA 濃度に伴った各輸送体の発現挙動が明らかとなった。このことは、妊娠中の  $\omega$  3系脂肪酸の摂取不足が、胎盤での脂肪酸輸送体発現に大きく影響することが示唆される。胎児、新生児の健全な成長発達と母親の健康維持のためにも妊娠中の  $\omega$  3系脂肪酸は重要と考えられた。

## P-1

# 低糖質食に魚油加工食品を摂取したラットの酸化ストレスと行動に及ぼす影響

<sup>1)</sup> 千葉県立保健医療大学、<sup>2)</sup> 東京家政学院大学

細山田 康恵<sup>1)</sup>、金澤 匠<sup>1)</sup>、樋口 誉誌子<sup>2)</sup>、山田 正子<sup>2)</sup>

**【目的】** 近年、糖質制限食で内臓脂肪肥満型を改善すると言われている。制限食を摂るとストレスがかかると考えられるが、行動面に及ぼす影響は明らかではない。そこで、認知症やうつ病の精神面への改善が有効な n-3 系脂肪酸に注目し、低糖質におけるラットの脂肪蓄積量と行動へ及ぼす影響について検討することを目的とした。

**【方法】** 6 週齢の SD 系雄ラットに実験飼料を 21 日間摂取した。AIN-93 組成に準じた普通食とし、実験群は低糖質食 (Low Carbohydrate diet: LC) で約 40%とした。油脂は、コントロールとして大豆油 (Soybean Oil: SO) を用い、実験群に魚油加工食品として、アイデュ (株) の EPA1100 (以下 EPA と略) を用いた。すなわち、SO 群、EPA 群、LC + SO 群、LC + EPA 群で各群 6 匹ずつとした。行動観察については高架式十字迷路、Y 字迷路試験を用いて飼育 18 日目に行った。実験投与終了後、後腹壁脂肪重量、酸化ストレス、抗酸化力等の測定を行った。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 (2021A-002) を得て実施した。

**【結果】** 後腹壁脂肪重量は、SO 群と LC+SO 群より EPA 群と LC+EPA 群で有意 ( $p<0.01$ ) に低値を示した。抗酸化力は SO 群より EPA 群と LC + EPA 群で有意 ( $p<0.01$ ) に高値を示し、酸化ストレスは SO 群より LC+SO 群、EPA 群、LC+EPA 群で有意 ( $p<0.05$ ) に低値を示した。高架式十字迷路試験では、オープンアーム滞在時間が SO 群より LC+EPA 群で有意 ( $p<0.05$ ) に低値を示した。クローズアーム滞在時間が SO 群より LC+EPA 群で有意 ( $p<0.05$ ) に高値を示し、EPA 群より LC+EPA 群で有意 ( $p<0.05$ ) に高値を示した。Y 路迷路試験では、総進入回数が SO 群より LC+EPA 群で有意 ( $p<0.05$ ) に低値を示した。

**【考察】** EPA 摂取で抗酸化力が高値を示し、酸化ストレスが SO 群より他群で低値を示したことから、抗酸化酵素を活性化する作用があったと考える。また、行動面では、オープンアーム滞在時間が SO 群より LC+EPA 群で有意に低値を示したのは、低糖質食による不安行動が現れたと考える。

**【結論】** 低糖質食に魚油加工食品を摂取することで、抗酸化力が高値を示し、酸化ストレスが低減することが明らかとなった。行動面では油脂の質に関係なく、普通食より低糖質食で不安行動が促進されることが示唆された。{本研究で開示すべき COI はありません。}

## P-2

## 多発性腎嚢胞患者における栄養状態及び血中脂肪酸の検討

1) 弘前大学病院腎臓内科、2) 弘前大学保健学科看護学領域、  
3) 弘前大学地域医療学講座

金城 育代<sup>1)</sup>、中村 典雄<sup>2)</sup>、奈川 大輝<sup>1)</sup>、藤田 雄<sup>1)</sup>、村上 礼一<sup>1)</sup>、  
島田 美智子<sup>3)</sup>、富田 泰史<sup>1)</sup>

**【背景・目的】** 多価不飽和脂肪酸は細胞膜リン脂質の構成成分として、また脂質メディエーターの前駆物質として重要であり、近年では動脈硬化や慢性炎症など様々な病態に関与することが知られている。しかし、常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) における脂肪酸の関与についての報告は少ない。さらに、動物実験においてカロリー制限が腎嚢胞増大を抑制したとの報告されているものの、実際の ADPKD 患者における栄養状態などの報告は限られている。今回 ADPKD 患者における脂肪酸ならびに栄養状態について検討した。

**【方法】** 当院の嚢胞腎専門外来に通院している患者のうち、定期通院しているトルバプタン療法を受けている患者を対象とした。心不全、糖尿病患者は除外した。定期通院時に採血を行っており、脂肪酸採血、脂質採血も同時に行なった。腎容積、臍高レベルの皮下脂肪の厚さは CT にて測定した。

**【結果】** 対象は 10 名で、平均年齢  $53.9 \pm 7.9$  歳 (男性 1 名、女性 9 名)、sCr  $1.1 \pm 0.3$  mg/dL、eGFR  $44.0 \pm 15.2$  mL/min.1.73m<sup>2</sup> であった。栄養状態の検討では、身長補正腎容積 (htTKV) と T-chol、LDL-chol、プレアルブミンがそれぞれ負の相関を示す傾向にあった。また、htTKV と皮下脂肪との関連では、負の相関を認めた ( $r^2=0.4$ ,  $p<0.05$ )。脂肪酸と htTKV の関連においては、エイコサトリエン酸 (20:3n-9)、ジホモγリノレイン酸 (20:3n-6) と負の相関を認めた。

**【考察】** これまでも血液透析患者において低脂血症を示す結果を認めており、ADPKD 患者においても同様に低栄養状態が存在している可能性がある。また、脂肪酸との検討においては、抗炎症効果を示すとされている 20:3n-9 や 20:3n-6 が腎嚢胞増大抑制に関与している可能性が示唆された。

**【結語】** ADPKD 患者は低栄養状態であり、脂肪酸代謝が変化していることが示唆された。今後症例数を増やし、さらなる検討が必要と思われた。

## P-3

# 慢性腎不全モデルラットの認知機能低下に対する 多価不飽和脂肪酸の効果

城西大学大学院 薬学研究科 薬科学専攻 栄養生理学講座

中園 万聖、村田 璃奈、片倉 賢紀

**【目的】** 透析患者では、健常人と比較して認知症のリスクが高いことが報告されている。原因として、腎機能の低下による脳血管疾患、運動不足、高血圧などが挙げられるが、その詳細な機構は明らかになっていない。先行研究では、慢性腎不全により脳内で慢性炎症が生じることで神経新生が低下し、認知機能が低下することが明らかとなっている。本研究では、慢性腎不全モデルラットにドコサヘキサエン酸（DHA）を摂取させ、脳内の炎症や酸化ストレスを抑制する効果があるかを調べた。

**【方法】** Wistar 系ラットを Sham 群と kidney failure (KF) 群に分けた。KF 群はさらに食餌により対照食 control 群 (C-KF)、DHA 群 (DHA-KF) に分けた。2週間飼育後、KF 群は右腎の摘出および左腎の動脈の一部結紮により腎機能を 5/6 停止させた。その後も各実験飼料を与え、8週間飼育した。オープンフィールド試験、新奇物体認知試験、スクロース嗜好試験、免疫組織化学染色、脳由来神経栄養因子 (BDNF) mRNA、活性酸素種 (ROS) 定量と脂肪酸分析を行った。

**【結果・考察】** 尿中アルブミン排泄量は C-KF 群と DHA-KF 群で CS 群と比較して有意に増加し、クレアチニンクリアランスは C-KF 群と DHA-KF 群で CS 群と比較して有意に減少した。血漿、大脳皮質、腎臓中 DHA の割合は DHA-KF 群で他の 2 群よりも有意に高かった。オープンフィールド試験の結果、各群において領域別運動量、総運動量ともに有意な差はみられなかった。しかし、新奇物体認知試験では DHA-KF 群は腎不全処前と比較して新奇物体に対する探索比率が有意に増加していた。免疫組織化学染色の結果では、海馬で新生細胞マーカー Ki-67 は KF 群で減少した。また、神経細胞マーカー NeuN 陽性細胞数の減少、脳の炎症マーカー Iba1 陽性細胞数が増加した。大脳皮質中 BDNF mRNA 発現量は、CS 群と比較して C-KF 群で減少、DHA-KF 群で増加した。ROS は CS 群と比較して DHA-KF 群で有意に減少した。

**【結論】** 以上のことから、慢性腎不全モデルラットでは、脳内で酸化ストレスや炎症が増加し、神経新生が抑制されニューロン数が減少し認知機能に影響を与えるが、DHA 摂取により、これらを抑制することが明らかになった。

## P-4

### 在胎週数に応じた出生体重における母児間の脂肪酸移行

- <sup>1)</sup> 女子栄養大院、<sup>2)</sup> 女子栄養大・栄養、<sup>3)</sup> 尚絅学院大・健康栄養、  
<sup>4)</sup> 東北大・未来科学技術共同研究センター、<sup>5)</sup> 東北大院医・発達環境医学、  
<sup>6)</sup> 東北大院医・情報遺伝学、<sup>7)</sup> 東北大院医・周産期医学、  
<sup>8)</sup> 東海学園大・スポーツ健康科学

松本 梓<sup>1)</sup>、川端 輝江<sup>2)</sup>、木村 ふみ子<sup>3)</sup>、宮澤 陽夫<sup>4)</sup>、龍田 希<sup>5)</sup>、有馬 隆博<sup>6)</sup>、  
八重樫 伸生<sup>7)</sup>、仲井 邦彦<sup>8)</sup>

**【目的】** 長鎖多価不飽和脂肪酸 (LCPUFA) の一つであるドコサヘキサエン酸 (DHA) は、胎児発育や神経組織の機能、視神経の発達において重要な脂肪酸である。我々は在胎期間に応じた出生体重が10th%未満のSGAは、在胎期間に応じた出生体重が10th%以上90th%以下のAGAに対して、臍帯血DHA組成が高値であることを報告してきた。そこで本研究では、SGAで臍帯血DHA組成が高値を示した要因を検討することを目的とした。

**【方法】** 本研究の対象者は、子どもの健康と環境に関する全国調査 (JECS) の追加調査に参加した妊娠女性とその児である。対象者の児をAGA (n=204)、SGA (n=55)、LGA (在胎期間に応じた出生体重が90th%以上 n=149) に群分けを行った。血中グリセロリン脂質の脂肪酸は、ガスクロマトグラフィーで分析を行った。本研究は、女子栄養大学研究倫理審査委員会と、東北大学大学院医学倫理委員会の承認を得て行った。

**【結果】** 母児間の脂肪酸組成の差を「臍帯血脂肪酸組成—母体血脂肪酸組成」で算出し、AGA、SGA、LGAで比較を行った。その結果、SGAはAGAに対して、 $\alpha$ -リノレン酸、ドコサペンタエン酸、DHAの母児間の差が高値を示した。また、在胎期間のどの時期で、母児間DHA組成に差が見られるか解析を行ったところ、SGAはAGAに対して、39週と40週で母児間DHA組成の差が高値を示した。児のドコサペンタエン酸からDHAへの代謝活性を、DHA/ドコサペンタエン酸比で推定した。その結果SGAはAGAに対して、39週と40週において低値を示した。

**【考察】** 先行研究では母体血と臍帯血の脂肪酸濃度比から脂肪酸移行を示しており、本研究の脂肪酸組成の差は、母児間の脂肪酸移行を示していると考えている。SGAは分娩直前における母児間DHAの差が高値であり、母親から児へのDHA移行が高まっていると推察された。SGAで臍帯血DHA組成が高値であったことから、SGAの児は出生直前に母からDHAを多く受け取った可能性が考えられた。SGAの臍帯血DHA/ドコサペンタエン酸比は低値であった。SGAはドコサペンタエン酸からDHAへの代謝活性が低い可能性が考えられたが、さらなる検討が必要である。

## P-5

### 妊娠マウスにおける偏った必須脂肪酸摂取はストレス負荷時の仔の不安様行動を増加させる

1) 広島大学 歯学部、2) 城西大学 薬学部、3) 広島大学大学院 医系科学研究科

菊池 太郎<sup>1)</sup>、表川 大悟<sup>1)</sup>、片倉 賢紀<sup>2)</sup>、杉田 誠<sup>3)</sup>、酒寄 信幸<sup>3)</sup>

**【目的】** n-6 および n-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) は生体内で合成できない必須栄養素 (必須脂肪酸) であり、代謝や輸送において競合するため、食品や生体における個々の PUFA 量だけでなく PUFA 間のバランスも重要視される。しかし、現代の多くの国々において n-6 PUFA の摂取は増加し、n-3 PUFA の摂取は減少している。私たちはこれまで、妊娠マウスが n-6 PUFA 高含有・n-3 PUFA 低含有 (高 n-6/低 n-3) 飼料を摂取すると、仔が出生後から通常飼料を摂取しても成体において不安様行動が増加することを報告したが、食中 PUFA の高 n-6/低 n-3 化はストレス脆弱性の形成に関わるという知見が別グループから報告されている。本研究では、妊娠期における食中 PUFA の高 n-6/低 n-3 化が仔における不安様行動に及ぼす影響をストレス脆弱性の観点から再評価した。

**【方法】** AIN-93G 飼料を改変し、n-6 および n-3 PUFA がバランスよく配合された対照飼料または高 n-6/低 n-3 飼料を作成した。いずれかの飼料を妊娠マウスに投与し、出生後は両群に CE-2 飼料を投与した。10 週齢以降の雄の仔 (以下、対照群または高 n-6/低 n-3 群とする) に対し、通常照明またはストレスとなる高輝度照明を用いたオープンフィールド試験を行った。総移動距離を自発運動量、周辺領域滞在時間を不安様行動として評価した。また、各群の脳の脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーにより分析した。本研究は広島大学動物実験委員会による承認を受けて行った。

**【結果】** 通常照明を用いた場合、自発運動量および不安様行動に群間差はなかった。しかし高輝度照明を用いた場合、対照群と比べて高 n-6/低 n-3 群の不安様行動が増加した。脳における総 n-6 PUFA、総 n-3 PUFA、アラキドン酸、ドコサヘキサエン酸の割合に群間差はなかった。

**【考察・結論】** 妊娠中の食中 PUFA の高 n-6/低 n-3 化は仔にストレス脆弱性を形成し、ストレス負荷時に仔が過剰な適応行動を起こすことが示唆された。このような情動機能異常は胎仔脳における発生異常が原因となる可能性が考えられる。

## P-6

## 多価不飽和脂肪酸合成調節における肝臓と脳の連関

<sup>1)</sup> 城西大学大学院、<sup>2)</sup> 帝京大学 医学部 内科学講座、  
<sup>3)</sup> 東邦大学医療センター佐倉病院、<sup>4)</sup> 千葉県立保健医療大学

水谷 涼香<sup>1)</sup>、宇野 健司<sup>2)</sup>、山口 崇<sup>3)</sup>、高橋 由佳<sup>3)</sup>、片倉 賢紀<sup>1)</sup>、龍野 一郎<sup>4)</sup>

**【目的】** n-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の食事からの摂取量が世界中で不足している。食事性 n-3PUFA の不足が脳内 DHA 量の低下、更には中枢神経疾患の発症に関与している。近年中枢神経疾患に対し、n-3PUFA 摂取が予防や改善に対し有益な効果が数多く報告されている。生体内 PUFA の合成は主に肝臓が担っているが、食事性 PUFA の減少に伴い脳内 PUFA の半減期が延長するなど脳と肝臓が関連している可能性もある。本研究では、食餌の PUFA 組成変化と迷走神経切除を組み合わせ、PUFA 合成調節に対する脳と肝臓の連関における求心性迷走神経の役割を評価した。

**【方法】** C57BL/6 マウス (雄性、8 週齢) を無作為に正常 (FCO) 群と迷走神経切除 (Denerv) 群に分けた。Denerv 群は迷走神経肝枝を外科的に切除し、さらに Control (FCOD) 群、n-3PUFA 欠乏 (COD) 群、n-3PUFA 欠乏 + EPA (EPAD) 群、n-3PUFA 欠乏 + DHA (DHAD) 群の 4 群に分け、実験食を自由摂食させた。手術 8 週後に血液、脳と肝臓を回収し、脂肪酸組成と PUFA 合成関連遺伝子発現の評価を行った。

**【結果】** 視床下部での神経活性マーカー (c-Fos) 発現量は Denerv 群で減少していたことから、迷走神経活性の低下を確認した。血漿や肝臓の脂肪酸組成は摂取した食餌の組成を反映した。一方、脳では肝臓とは異なり食餌によらず一定に保たれた。DHA の脳内濃度と血漿中濃度比が FCO 群で有意に増加した。この増加は、DHA や EPA の摂取により抑制された。Mfsd2a 遺伝子発現は肝臓ではどの群も有意差は見られず、脳では EPAD 群と DHAD 群で有意な減少が見られた。

**【考察】** 迷走神経切除による脳内 DHA 組成の変化は認められなかったため、迷走神経切除時脳内 DHA を維持する仕組みがある事が示唆された。n-3PUFA 欠乏時、血漿 TG や TC の増加が脳内 PUFA を維持することが知られているが、迷走神経切除では確認されなかった。また、FCO 群での DHA 脳 / 血漿比の増加が迷走神経を切除しても変化がなかったが、Mfsd2a の発現が変化していること、この発現が DHA や EPA 摂取により迷走神経切除では消失することから、脳内の DHA 維持機構が迷走神経切除により変化している可能性がある。

**【結論】** 本研究では、迷走神経は食餌性 n-3PUFA 欠乏時の脳内 DHA 維持に、PUFA 合成よりも輸送の変化と関連している可能性が示唆された。

## P-7

### n-3系脂肪酸含有食品の長期摂取による脂質代謝能の向上

<sup>1)</sup> 城西大学 薬学部 栄養生理学講座、<sup>2)</sup> ミヨシ油脂株式会社技術開発 ID 部

宮本 悠花<sup>1)</sup>、望月 嘉文<sup>1)</sup>、上野 滉太<sup>1)</sup>、加藤 碧慧<sup>1)</sup>、齋藤 瑞希<sup>1)</sup>、  
奥野 綾夏<sup>2)</sup>、片倉 賢紀<sup>1)</sup>、矢島 克彦<sup>1)</sup>

**【背景・目的】** n-3系多価不飽和脂肪酸 (n-3 PUFA) の摂取は、メタボリックシンドロームの発症を予防する。その生理学的な機序としては、n-3 PUFA が生体内で脂肪酸代謝物へ変換され、アディポサイトカインの増加、ミトコンドリアの活性化を介して脂質代謝能を高めることが考えられている。ヒトを対象とした臨床試験では、上記の機序について同一の実験系で評価した研究は報告されていない。そこで本研究では、n-3系脂肪酸含有食品の長期摂取が脂質代謝能を向上させる作用機序について、血液分析やヒューマンカロリーメーター法を用いて検証することを目的とした。

**【方法】** 城西大学ヒトを対象とした医学系研究倫理審査委員会の承認を得て、実験を実施した (承認番号: 人倫理-2019-11A、人倫理-2020-09A)。10名の若年健康男性を被験者とし、被験者1人が2試行を行う pre test-post test designs で実施した。pre test 終了後、n-3系脂肪酸含有食品を12週間摂取する食事介入 (n-3 PUFA 摂取量: 1.6 g/day) を行ったのち、post test を実施した。各試行では、被験者から採血および呼気分析を実施した。採取した血液から、赤血球膜脂肪酸組成、n-3系脂肪酸代謝物、ホルモン濃度の測定を実施した。また、ヒューマンカロリーメーターを用いた呼気分析からエネルギー代謝を測定した。

**【結果・考察】** pre test と比較し post test では、赤血球膜中の DHA・EPA の増加により、n-6/n-3 比率は有意に低下した ( $3.30 \pm 0.3$  vs.  $1.91 \pm 0.1$ ,  $P < 0.05$ )。また、pre test と比較し post test においてアディポネクチン濃度 ( $65 \pm 5$  vs.  $74 \pm 6$   $\mu\text{g/mL}$ )、食後および睡眠時間を含む13時間の脂肪燃焼量は増加傾向にあった ( $351 \pm 30.8$  vs.  $425 \pm 30.6$  kcal/13h)。赤血球膜の n-6/n-3 比率との相関分析を行ったところ、アディポネクチン ( $r = -0.61$ )、脂肪燃焼量 ( $r = -0.79$ ) とともに負の相関傾向にあった。

**【結論】** n-3系脂肪酸含有食品の長期摂取は、アディポネクチン分泌や脂肪燃焼量の増加によって脂質代謝能を向上させる。

## P-8

## 慢性腎不全による臓器中脂質量とエネルギー代謝評価

城西大学大学院 薬学研究科 栄養生理学講座

浦田 司之、矢島 克彦、片倉 賢紀

**【目的】**慢性腎不全の影響で脂質異常症を発症することが知られている。肥満が原因で発症する脂質異常症では、肝臓と血漿、両方でトリグリセリド (TG) が増加するが、腎不全モデルラットでは、血漿 TG は高いが肝臓 TG は減少していた。また脂質異常症は、肥満によって発症することが多いが、腎不全モデルでは、体重が減少する。しかしそれらの理由は、明らかになっていない。体全体でのエネルギー代謝を測定し、体内の脂質代謝を評価した報告では、エネルギー消費量の変動結果に統一性がない。そこで本研究では、腎不全モデルラットを作成後、経時的に間接熱量測定法によるエネルギー代謝を測定すること、各臓器中での脂質量を測定することで、腎不全時の脂質代謝を評価した。

**【方法】**Wistar ラット (雄性、7 週齢) を無作為に Control 群と kidney failure (KF) 群に分けた。KF 群は、右腎の摘出および左腎の一部切除により、腎機能を 5/6 停止させた。Control 群と共に 4 週間 (4w)、16 週間 (16w)、22 週間 (22w) の 3 つの期間に分けて飼育した。餌と水は自由摂取させた。また腎不全処置後、毎週体重測定、4 週毎に代謝ケージを使用し、24 時間の採尿、採糞、食餌摂取量、飲水量を測定した。加えて、臓器中の TG 濃度、総コレステロール (TC) 濃度、小動物代謝測定システムによるエネルギー代謝量を測定した。

**【結果・考察】**腎不全処置 4w 後から KF 群の尿中アルブミン排泄量は大幅に増加し、腎機能の低下が確認された。Control 群と比較して、KF 群で体重が有意に減少した。そして KF 群で腎不全の進行と共に、12w 以降の一部ラットの体重が減少し、死亡する個体があった。摂食量は有意に上昇しているのにも関わらず、体重が減少しているため、栄養素が体内に吸収できていない可能性がある。KF 群の体重あたりの肝臓重量は、変化がなかった。また KF 群の肝臓 TG は、全ての週で有意に低下したが、血漿中の TG、TC は、16w、22w で上昇した。エネルギー代謝は、4w の測定開始から 19 時までの呼吸商が有意に低下し脂肪燃焼量が増加した。しかし 16w では呼吸商が上昇し、脂肪燃焼量が低下した。

**【結論】**腎不全の進行過程で体内の脂質代謝が異常となり、エネルギー代謝バランスが変動することが長期飼育での体重減少を引き起こすと考えられた。

## P-9

### 腸管のオレオイルエタノールアミドによる摂食調節と 脂質センサー GPR119 の関与

<sup>1)</sup> 脳神経疾患研究所 埼玉医科大学 医学部、<sup>2)</sup> 東京農工大学大学院 農学研究院、  
<sup>3)</sup> 京都大学大学院 生命科学研究科、<sup>4)</sup> 京都大学大学院 薬学研究科

五十嵐 美樹<sup>1)</sup>、早川 徹彦<sup>2)</sup>、田邊 はるか<sup>3)</sup>、渡辺 啓太<sup>3)</sup>、西田 朱里<sup>4)</sup>、  
木村 郁夫<sup>2) 3) 4)</sup>

**【目的】** Gタンパク質共役受容体であるGPR119は、脂肪酸エタノールアミド(FAE)やモノアシルグリセロールをリガンドとする。GPR119の最も親和性の高いリガンドとして知られているFAEが、オレオイルエタノールアミド(OEA)である。OEAは体重抑制作用や摂食調節作用をもつ脂質メディエーターであるが、これらの作用にGPR119が関与しているかは明らかではない。食後にオレイン酸(OA)から腸管で生合成されるOEAは腸管上部で濃度が高く、OEAによる摂食調節は腸管上部で誘導され则认为されているが、GPR119は腸管上部にくらべ腸管下部に高発現している。そこで本研究では、OEAのエネルギー代謝や摂食制御機構に腸管下部のGPR119がどのように関与しているかを明らかにしようとした。

**【方法】** CRISPR-Cas9法でGPR119ノックアウトマウス(GPR119 KO)を作成した。GPR119KOマウスの表現型や摂食行動の解析を行った。野生型マウス(WT)を用いて、GPR119が高発現している腸管下部にOEAやオレイン酸を投与した場合の摂食行動を調べた。

**【結果】** GPR119KOマウスは、自由摂食時の摂食量はWTと変わらないものの、絶食後の再摂食時の摂食量が増加していた。再摂食時の摂食行動(meal pattern)を観察したところ、meal sizeに変化はないが、摂食回数が増加していた。また、first mealでは差はみられなかったが、second meal以降のsatiety ratioが低下していた。WTの腸管を用いて腸管下部(回腸末端)にOEAを投与するとfirst mealでsatietyが増加、OAを投与するとsecond mealでsatietyが増加するという時間差のあることが分かった。また、OAを腸管下部にInfusionするとOEA量が増加し、抗生物質処理をしたマウスの盲腸ではOEAが低下していた。

**【考察・結論】** 以上の結果は、食後に腸管下部に到達したOAが腸内細菌でOEAに転換されること、そのOEAを腸管下部のGPR119が感知することで満足感の誘導に関与している可能性を示唆する。今後、脂肪酸エタノールアミドの生成に関与している腸内細菌の同定やその菌の摂食調節への関与について検討していく予定である。

## P-10

## ミズダコの内臓および表皮に含まれる脂質の分析

<sup>1)</sup> 弘前大学大学院 地域共創科学研究科、<sup>2)</sup> 青森県産技センター下北研、  
<sup>3)</sup> 松原技術士事務所

鈴木 莉那<sup>1)</sup>、角 勇悦<sup>2)</sup>、高田 偲帆<sup>2)</sup>、福田 覚<sup>1)</sup>、松原 久<sup>3)</sup>、樋口 智之<sup>1)</sup>

**【目的】** ミズダコ (*Enteroctopus dofleini*) は北海道や東北で漁獲される巨大なタコで、主に脚や外套膜が食される。一方、内臓や表皮は利用されずに廃棄されることが多い。ミズダコに含まれる栄養成分の分析に関する報告はあまりなく、特に内臓および表皮の脂質成分についてはほとんど明らかにされていない。そこで本研究では、脚、内臓および表皮の脂質の組成を分析し、食品としての有効利用の可能性について検討することを目的とした。

**【方法】** 試料は青森県産ミズダコの脚、盲のう、胃、エラ、肝臓、消化管および表皮を使用した。脂質の抽出には Folch 法を用いた。脂質クラスおよびリン脂質 (PL) の組成分析は薄層クロマトグラフィー (TLC) を使用して行われた。脂肪酸組成はガスクロマトグラフィーにより分析した。

**【結果】** ミズダコ各種試料 100g あたりの総脂質含量は、盲のうとエラに多く含まれており、それぞれ  $3.57 \pm 0.55\text{g}$  と  $3.21 \pm 0.26\text{g}$  であった。一方、最も総脂質含量が少なかったのは脚で  $0.74 \pm 0.02\text{g}$  であった。各種試料に含まれる総脂質 1 g あたりのステロール含量で、最も高かったのは表皮の  $407.70\text{mg}$  で、最も少なかった盲のうの  $21.30 \pm 2.87\text{mg}$  に対して 19.1 倍多く含まれていた。総脂質 1 g あたりの中性脂肪 (TG) 含量で最も多く含まれていたのは盲のうで  $74.14 \pm 7.13\text{mg}$  だったが、他の部位も含めて TG 含量は低い傾向だった。PL 組成は、全ての部位においてホスファチジルコリン (PC) およびホスファチジルエタノールアミン (PE) が合わせて約 50 ~ 60 % 程度を占めていた。エイコサペンタエン酸 (20:5n-3, EPA) およびドコサヘキサエン酸 (22:6n-3, DHA) の脂肪酸組成はいずれの部位においてもそれぞれ 12~17 % および 18 ~ 30 % 含まれており、またドコサペンタエン酸 (22:5n-3, DPA) はすべての部位に 2 % 程度含まれていることが分かった。一方、エラと表皮においてはアラキドン酸 (20:4n-6) の含有量が高く、いずれも 22 % 程度であった。

**【考察・結論】** ミズダコ脚、内臓および表皮の脂質クラスは多くの部位においてステロール含量および TG 含量が低い傾向にあった。PL の主要成分は PC と PE であった。また、EPA や DHA を主とする n-3 系多価不飽和脂肪酸が豊富に含まれており、DPA も比較的多く存在することが確認された。

本研究の結果から、ミズダコ内臓および表皮の脂質は良質で有用な食用資源として活用できる可能性が示唆された。

## P-11

### 食用油に含まれる脳卒中ラットの寿命短縮の原因物質について

岐阜薬科大学 生体情報学研究室

立松 憲次郎

**【目的】** 奥山らのグループは脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) に菜種油をはじめとするいくつかの食用油を摂取させると、その寿命を異常に短縮させることを25年前に初めて報告した。寿命短縮の原因物質はいくつか候補が挙げられているが、いまだ同定されていない。本報告では原因物質の候補とされているリパーゼ感受性物質及び植物ステロール (PS) について検討を行った。

**【方法】** 雄性的 SHRSP を1群10～12匹になるよう用意し、各群に普通飼料 CE-2 に重量比で10%になるよう実験油脂を添加した実験飼料を4週齢より摂食させた。実験期間中は脳卒中の発症を高めるために0.5%食塩水を飲用水として与えた。動物が死亡もしくは倫理的に安楽死が必要な状況になった時点で寿命とした。寿命短縮活性を持つ油のコントロールとして菜種油、持たないコントロールとして大豆油を実験群に加え、これらとの比較で活性の有無を評価した。

**【結果・考察】** 菜種油をリパーゼ処理すると SHRSP の寿命短縮活性は消失するが、酢酸エチルで再抽出した画分を摂取させると寿命を短縮させる。そのため、油脂中の微量の寿命短縮活性成分があると考えられたが、リパーゼ処理方法を変えると寿命短縮の活性は観察されなくなった。当初のリパーゼ処理では、分離操作の際に大量の食塩が生じるため、これが酢酸エチル画分に移行したためと推測された。市販の PS を強化した油脂でも SHRSP の寿命を有意に短縮させたことから、PS が SHRSP の寿命短縮に関与することを再確認できた。どの PS が寿命短縮に関与するか詳細に検討する必要がある。一方、菜種油にコレステロールを1%添加した実験飼料を摂取させると、菜種油のみを摂取した群と比較して寿命を延長させた。バターやラードなどの動物性油脂は寿命短縮活性を持たないことや、SHRSP はステロール代謝に異常を持つことから、油脂中のコレステロールや PS の含量はこの実験系に影響を与えたと考えられた。寿命短縮活性を有する油脂には PS 含量の少ないものもあり、ジヒドロビタミン K などの微量有害成分の可能性も残されている。現時点では、油脂による寿命短縮活性は SHRSP の遺伝背景に伴うところが大きく、ヒトへの影響は無視できるかもしれない。

**【結論】** 食用油による SHRSP の寿命短縮には油脂中のステロール成分が関与すると推測された。

## P-12

アカムツ *Doederleinia berycoides* の脂質成分

<sup>1)</sup> SA 脂質研究所、帝塚山学院大学・人間科学、<sup>2)</sup> 石川県立大学・生物資源環境

齋藤 洋昭<sup>1)</sup>、小関 彬弘<sup>2)</sup>

**【背景と目的】** 底棲性の海産魚であるアカムツ (*Doederleinia berycoides*) は、主に日本海側と千葉県以西の太平洋側で漁獲される。日本海側では、「のどぐろ」と呼ばれることが多く、関東・関西ともに高級魚として知られているが、その脂質成分についてはほとんど明らかにされていない。そこで本研究では、アカムツの食品として優良性の解明を目的とし、脂質クラスおよび脂肪酸組成を明らかにする。特に、有用 n-3 高度不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸 (DHA) に着目し、その含有量および体内分布を明らかにする。さらに脂質成分におよぼす諸要因を解明する。

**【方法】** 石川県産アカムツ 3 個体および韓国産アカムツ 1 個体の、背側筋肉、腹部筋肉、肝臓、卵巣、幽門垂、消化器官 (胃、腸) 6 部位及び、胃・腸内容物に関して、クロロホルム-メタノール混合溶媒で脂質を抽出した (Folch 法の変法)。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで各脂質クラスに分画後、トリアシルグリセロール画分 (TAG、中性脂質)、ホスファチジルエタノールアミン (PE、極性脂質) 画分、ホスファチジルコリン (PC、極性脂質) 画分及び総脂質をメチルエステル化し、ガスクロマトグラフィーによって脂肪酸分析を行った。

**【結果と考察】** 石川県産アカムツの脂質含量は、背側筋肉 6.6%~24.4%、腹部筋肉 5.3~21.3%、肝臓 7.8~42.2%、卵巣 4.9~7.5%、幽門垂 6.1~11.2%、消化器官 2.4~9.8%、胃・腸内容物 2.9~17.5%と個体によるばらつきが大きかった。筋肉中の主要脂質クラスは蓄積脂質である TAG であり、背側、腹側ともに 90%程度占めていた。また、卵巣には TAG に次いで、ワックスエステル (WE) の含量が高かった。筋肉中の総脂質の脂肪酸分析より、すべての試料でパルミチン酸 (16:0)、オレイン酸 (18:1n-9) がそれぞれ 20%程度含まれていた。また、石川県産のアカムツの DHA は 6.3%~8.8%であり韓国産の DHA 量 9.8%と比較してわずかに低い程度だった。以上の結果、石川県産、韓国産ともに類似する脂肪酸組成で地域差が見られなかった。筋肉中の PE や PC は、TAG 含量の影響で相対的に少ないが、一般的な魚類と同様に、PE、PC 中の DHA 含量は高かった。

**【結論】** アカムツの脂質クラス・脂肪酸組成を明らかにし、性成熟の影響を見出した。アカムツは高脂質含量、高 DHA 含量で優良食材であることを明らかにした。

## P-13

### 妊娠期間中血清リン脂質中脂肪酸組成と食事・遺伝子多型及び妊娠週数との関連

<sup>1)</sup> 女子栄養大学、<sup>2)</sup> 仙台白百合女子大学、<sup>3)</sup> 福島県立医科大学、<sup>4)</sup> 千葉大学、<sup>5)</sup> 順天堂大学

川端 輝江<sup>1)</sup>、原田 みちる<sup>1)</sup>、庄司 久美子<sup>1)</sup>、大久保 剛<sup>2)</sup>、福岡 秀興<sup>3)</sup>、森 千里<sup>4)</sup>、櫻井 健一<sup>4)</sup>、押田 恭一<sup>5)</sup>、柳澤 尚武<sup>5)</sup>、山城 雄一郎<sup>5)</sup>

**【目的】** 妊娠女性の最適な長鎖多価不飽和脂肪酸 (LCPUFA) 組成、特にアラキドン酸 (ARA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) 組成は、妊娠の維持にとって重要な要因となる。本研究では、出生コホートに参加した妊娠女性を対象とし、食事及び遺伝子多型と血清中 n-6 及び n-3 脂肪酸組成の関連を妊娠期間中縦断的に検討し、さらには、脂肪酸組成と在胎日数との関連を調べた。

**【方法】** 「胎児期に始まる子どもの健康と発達に関する調査 (C-MACH)」に参加した妊娠女性 253 人を対象とした。採血は、妊娠初期と後期 (それぞれ妊娠 12 週と 32 週) および分娩時に実施した。血清グリセロリン脂質中脂肪酸組成は GLC によって、また、LCPUFA 代謝に関わる  $\Delta 5$  不飽和化酵素の遺伝子多型 (*FADS1*; rs174547, T/C) は TaqMan 法にて解析した。妊娠 12 週と 32 週には、自記式の簡易型食事履歴問票 (BDHQ) を行った。本研究は、各研究機関の倫理審査委員会で承認を得た上で実施した。

**【結果】** 妊娠初期から後期にかけて、母体血清 ARA や n-3 ドコサペンタエン酸 (DPA)、DHA 等の LCPUFA は有意に減少し、さらに、DPA や DHA は後期から分娩時にかけて低下傾向を示した。いずれの妊娠期においても、n-6 系脂肪酸であるリノール酸と ARA は、摂取量より遺伝子型との関連が強くみられた。血清 DHA と DHA 摂取量及び *FADS1* 遺伝子型との関連は妊娠初期ではみられなかったが、妊娠後期及び分娩時では摂取量とは有意な正の関連性、*FADS1* 遺伝子とはマイナーアレルの増加と有意な負の関連性を示した。妊娠後期の PUFA 及び DPA と在胎日数とは有意な正の関連があった。また、妊娠初期および後期の DHA 組成と在胎日数との間には正の関連傾向がみられた。

**【結論】** 本研究結果より、妊娠後期から分娩時にかけて、血清 DHA 組成に関しては、食事や遺伝の影響が表れやすい状態になっていると考えられた。また、先行研究でも示されている通り、本研究対象者においても、n-3LCPUFA が在胎日数を高めることに貢献している可能性が示唆された。

## P-14

## エゴマ搾油残渣を飼料としたウサギ肉の脂肪酸組成と食用肉としての活用

秋田大学教育文化学部

池本 敦、千葉 哲也、菅原 伶那

**【目的】** 日本の食用肉は牛・豚・鶏などが主流であるが、ウサギは伝統的に食用肉として利用されてきた歴史がある。現在でも秋田県大仙市中仙地区では日本白色種秋田改良種（中仙ジャンボウさぎ）が貴重な地域食資源として特産品となっている。食用肉の栄養成分は主にタンパク質と脂質であるが、タンパク質やそのアミノ酸には種間で大きな差はない。一方で、脂質を構成する脂肪酸の組成は、飼料などで大きく異なることが報告されている。本研究では、ウサギの飼料を分析し、n-3系脂肪酸を強化するためにエゴマ搾油残渣を飼料に混合した際の効果について調べたので報告する。

**【方法】** ウサギを通常飼料として子牛用の市販濃厚飼料（スターターモレット）を使用して飼育した。8ヵ月齢から2ヵ月間通常飼料に重量比30%のエゴマ搾油残渣を混合して飼育し、10ヵ月齢で屠畜・精肉した。食用肉として用いる背（ロース）の部分の筋肉と肝臓を採取し、脂肪酸添組成を分析した。食肉としての利用性は、7段階尺度のSD法による官能評価を行い、比較対象としてトリ肉（むね）を用いた。

**【結果】** ウサギの通常飼料の脂質含量は3.3%、脂肪酸組成はn-6系のリノール酸が51.1%であり、n-3系の $\alpha$ -リノレン酸が4.7%であった。エゴマ搾油残渣の脂質含量は7.2%であり、脂肪酸組成はリノール酸が18.9%、 $\alpha$ -リノレン酸が57.8%であった。ウサギ肉の脂肪酸組成は、エゴマ搾油残渣を混合することで通常飼料と比較して $\alpha$ -リノレン酸の組成を2倍以上に増やし、n-6/n-3比を顕著に低下させることができた。官能評価では、ウサギ肉の飼料群間では有意な差はなかったが、トリ肉との比較では味覚や総合評価はウサギ肉の方が低かった。

**【考察・結論】** 通常飼料の原材料はトウモロコシや大豆油かすであるため、これらを反映してリノール酸含量が高かった。エゴマ種子の脂質含量は通常30～40%であるが、本研究で使用した搾油残渣は約7%の脂質含量であり、ウサギ飼料として十分な脂質含量であった。このため重量比30%の混合で食肉中の $\alpha$ -リノレン酸含量上昇に非常に有効であったと考えられる。ウサギ肉の食用肉としての特性は、トリ肉と比較して脂っぽくなく、硬くて歯ごたえがあった。このことから鍋物や串焼きに合うのではないかと考えられた。