

科学研究費補助金研究成果報告書

平成22年 6月 1日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19700587
 研究課題名 (和文) 食事脂質の必須脂肪酸バランスの制御による生活習慣病予防に関する研究
 研究課題名 (英文) Manipulation of dietary essential fatty acid balance for lifestyle-related disease prevention
 研究代表者
 池本 敦 (IKEMOTO ATSUSHI)
 秋田大学・教育文化学部・准教授
 研究者番号：60295615

研究成果の概要 (和文) : 必須脂肪酸バランス (n-6/n-3) が生活習慣病に及ぼす影響を調べた。n-3 系列脂肪酸は、脂肪細胞の分化を抑制する一方で、筋芽・骨芽細胞の分化を促進した。マウスへの給餌実験では、n-6 系列と比較して n-3 系列摂取群では、血清中性脂肪・コレステロール及びインスリンと内臓脂肪量が有意に低下し、筋肉重量が増加した。このように n-3 系列脂肪酸の摂取が、メタボリック症候群予防に重要なことが示された。これらの成果を基に脂質バランスガイドを作成し、中学校の授業に導入したところ、教材としての有用性が確認できた。

研究成果の概要 (英文) : We investigated the effect of dietary essential fatty acid balance (n-6/n-3) on lifestyle-related diseases. N-3 fatty acids suppressed adipogenesis whereas they promoted both myoblast and osteoblast differentiation. Dietary n-3 fatty acid such as fish oil has been shown to decrease serum triglyceride, cholesterol and insulin levels and abdominal fat weight but increase muscle weight in the mice. These results demonstrate that the increased intake of n-3 fatty acid has preventive effects on metabolic syndrome. On the basis of the results, we made Lipid Balance Guide and used it in the class of junior high school. The guide was a useful educational tool for understanding of lipid nutrition.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	0	1,500,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	510,000	3,710,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学 B

キーワード：リノール酸、 α -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、脂肪細胞、骨芽細胞、筋芽細胞、メタボリック症候群

1. 研究開始当初の背景

日本では食生活の欧米化に伴って過去 40 年間に脂質摂取量が 3 倍以上に増大し、それに伴ってガン、心臓病、肥満や糖尿病などの生活習慣病が顕著に増加した。脂質の過剰摂取が肥満・メタボリック症候群の発症へとつながり、その弊害が広く一般に認識されるようになった。しかし、食事脂質の栄養学的特性は摂取量だけでは決定されず、質も重要な要素である。食事脂質の質は構成成分である脂肪酸の種類で決まる。飽和・一価不飽和脂肪酸は他の栄養素から生合成されるので必須ではなく、主に過剰エネルギーの蓄積に関与する。一方、多価不飽和脂肪酸のリノール酸と α -リノレン酸は生合成されず、必須脂肪酸と定義される。

欠乏症（成長・出産・皮膚の異常）の存在から、リノール酸の必須性は半世紀前から認識されていた。これは、リノール酸由来のアラキドン酸がエイコサノイドと呼ばれるホルモン様物質に変換され、様々な生理機能の調節を担っているためである。しかし、その作用が強まると血栓形成や炎症・細胞増殖を促進し、生活習慣病の一因となることが分かってきた。一方で、 α -リノレン酸は欠乏症の発見が遅れていたが、我々の研究で欠乏によって学習能が低下することが証明され、その必須性が確立した。学習能低下の回復に必要な食事脂質の条件を導き出し、必須脂肪酸バランスが健康維持のために重要であることや、脳のエネルギー源としては脂質よりも解糖系による ATP 産生が重要なことが分かった。さらに、必須脂肪酸バランスが摂食行動に強く影響することを最近見出し、食事脂質の質が食欲調節に関与することで摂取量にも影響するという知見を得た。また、 α -リノレン酸や同じ系列の EPA・DHA は、リノール酸・アラキドン酸からホルモン様物質が生合成される過程を競合阻害することで、各種慢性疾患に対して予防的に作用することが分かってきた。

2. 研究の目的

食生活の中で脂質の栄養学的特性を考える場合、摂取量及び必須脂肪酸バランス（n-6/n-3 比）という質的概念の 2 つが構成要素となる。しかし、摂取量に対する認識が一般に浸透している一方で、必須脂肪酸バランスに関しては認識が薄いのが現状である。その理由としては、①健康維持に至適なバランスが明確に解明されていない、②脂質過剰摂取が生活習慣病へと進行する過程に及ぼす必須脂肪酸バランスの影響が不明である、

③食品表示に必須脂肪酸バランスが未記載であり（米国では記載されている）生活者が認識する機会が少ない、ことなどが挙げられる。本研究では、これらの課題を解決することで、生活習慣病予防のための食事脂質に関する栄養学的基盤の形成に寄与し、得られた知見を食生活に生かしていく実践的方法論を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1)培養細胞実験系

マウス由来 3T3-L1 細胞はインスリンなどの各種ホルモン処理により脂肪細胞へ分化する。この際に、培地にリノール酸や α -リノレン酸、EPA、DHA などの脂肪酸を添加することで必須脂肪酸バランスを調整し、脂肪細胞の分化に及ぼす影響を解析した。指標は細胞内に蓄積した脂肪滴をオイルレッド O で染色して視覚的に観察する方法や中性脂肪であるトリアシルグリセロールを定量する方法で評価した。

脂肪細胞と同様に間葉系幹細胞から分化する筋芽細胞及び骨芽細胞のモデルとしてそれぞれラット由来 L6 細胞及びマウス由来 MC3T3-E1 細胞を用いた。

(2)動物実験系

マウスを用いた動物実験系で生体全体での必須脂肪酸バランスがメタボリック症候群に及ぼす影響を解析した。この際、無脂肪精製飼料に各種食用油脂を重量比 10%添加して必須脂肪酸バランスを変化させた食餌を調整し、実験に用いた。飽和・一価不飽和脂肪酸が豊富な牛脂、n-6 系列脂肪酸のリノール酸が豊富な月見草油、n-3 系列脂肪酸の α -リノレン酸を多く含んだシソ油、DHA 及び EPA を含有した魚油を用いて必須脂肪酸バランスを調整した。

給餌期間中の摂食量、体重、血圧などの生理学的パラメータや、血清中性脂肪、コレステロール値、肝機能指標となる逸脱酵素（GOT、GPT）などの生化学的パラメータを測定し、必須脂肪酸バランスと脂質含量の及ぼす影響を長期に渡って追跡観察した。

(3)食生活での必須脂肪酸バランスの最適指針及び検証方法の開発

基礎研究により得られた情報を活用して、その時点での必須脂肪酸バランスの最適指標の目安や基準を定めた。続いて、それが日常生活でどの程度達成できているのかを確認できるような食品群別計算表の作成を行った。2005 年に厚生労働省と農林水産省が発表した食事バランスガイドに準拠して改良を加え、脂質バランスガイドを開発した。それらを中学校の家庭科の授業に導入し、そ

の利用性や有用性を検証した。同時に、食事の必須脂肪酸バランスの重要性についての認識が深まるための学習教材を開発し、その効果を観察した。

(4)市販の健康食品やサプリメントの必須脂肪酸バランスの検証

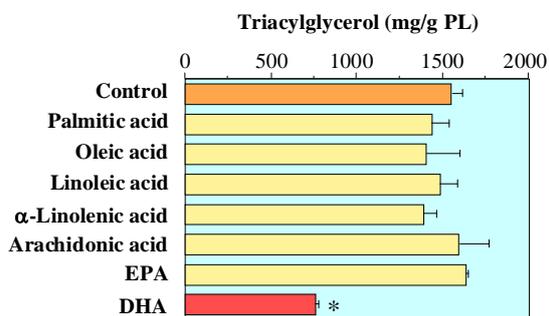
一般の生鮮食品や加工食品の必須脂肪酸バランスは既に食品成分表としてデータベース化されており、利用可能である。一方で、市販の健康食品やサプリメントの中には α -リノレン酸やDHA、EPAを含有し、必須脂肪酸の補給を目的としたものがあるが、同時にリノール酸や γ -リノレン酸などのn-6系列脂肪酸も添加されている場合があり、必須脂肪酸バランスが不明な商品が多く存在する。そこで、現在必須脂肪酸バランスに関するデータが存在しない健康食品やサプリメントの分析をガスクロマトグラフィーを用いて行い、データベースを作製した。さらにこれらを食生活に導入した場合、どのような摂取量や献立との組み合わせで有効なのかを検証した。

4. 研究成果

(1)間葉系幹細胞の分化に及ぼす多価不飽和脂肪酸の影響

マウス由来3T3-L1細胞の脂肪細胞への分化には、n-6系列脂肪酸は影響を与えないが、n-3系列のDHAは強く抑制することを見出した(図1)。抑制メカニズムとして細胞内に取り込まれたDHAが脂肪酸結合タンパク質(FABP)と結合してある種の転写因子を抑制し、中性脂肪合成に必要なステアロイルCoA還元酵素(SCD)の発現を強く抑制することが関与していた。

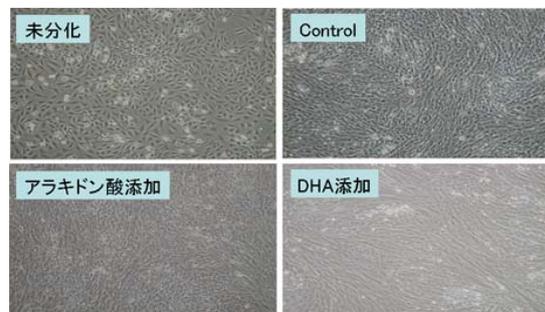
図1. 3T3-L1細胞の脂肪細胞の分化に及ぼす脂肪酸の影響



ラット骨格筋由来筋芽細胞であるL6細胞の筋細胞への分化は、n-6系列のアラキドン酸が抑制する一方で、n-3系列のDHAは促進することが見出された(図2)。一方で同じn-3系列の α -リノレン酸にはこのような効果は見られなかった。したがって、n-3系列

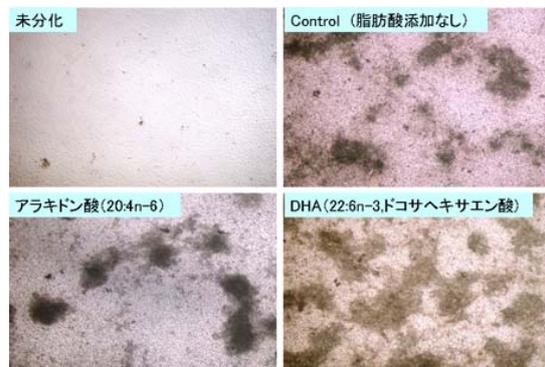
の長鎖多価不飽和脂肪酸であるDHAが脂肪細胞への分化を抑制する一方で、筋細胞の分化を促進し、生活習慣病・メタボリック症候群の予防に有効であることが示された。

図2. L6細胞の筋細胞への分化に及ぼすアラキドン酸とDHAの影響



同じ間葉系間細胞から分化する骨芽細胞の分化に及ぼす影響を解析したところ、マウス由来MC3T3-E1細胞の骨芽細胞への分化を顕著に促進することが明らかとなった(図3)。

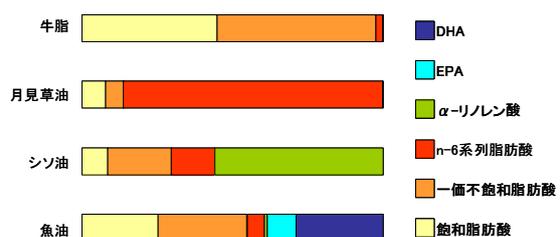
図3. MC3T3-E1細胞の骨芽細胞への分化に及ぼすアラキドン酸とDHAの影響



(2)マウス摂食時の必須脂肪酸バランスの影響

ICR系雄性マウスにDHAの豊富な魚油を与えて、効果を検証した(図4)。

図4. マウスに与えた実験油脂の脂肪酸組成



飽和・一価不飽和脂肪酸や n-6 系列脂肪酸を与えた群と比較して、n-3 系列脂肪酸の魚油を与えた群では、内臓脂肪量が低下するとともに筋肉重量が増加しており(図 5, 6, 7)、培養細胞での結果とよく一致していた。一方で、マウスの骨量に及ぼす影響は本研究では測定できなかったのが今後の課題である。また、魚油を与えた群では、血清中性脂肪、コレステロール、血糖値及びインスリン濃度が有意に低下していた(図 8, 9, 10)。これまで n-3 系列脂肪酸は抗炎症・抗アレルギー作用が知られていたが、以上のように、本研究により間葉系幹細胞の分化を制御することで、メタボリック症候群や生活習慣病の予防に寄与することが示された。

図 5. マウスの内臓脂肪に及ぼす食餌多価不飽和脂肪酸の影響

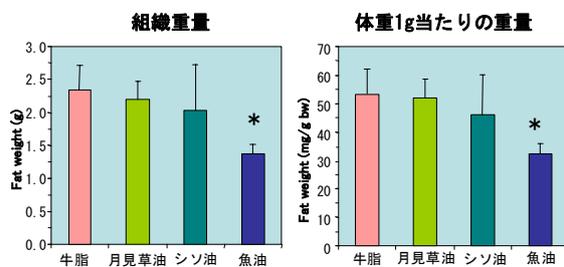


図 6. マウスのヒラメ筋に及ぼす食餌多価不飽和脂肪酸の影響

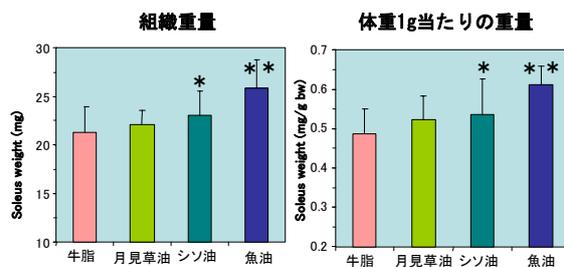


図 7. マウスの長指伸筋に及ぼす食餌多価不飽和脂肪酸の影響

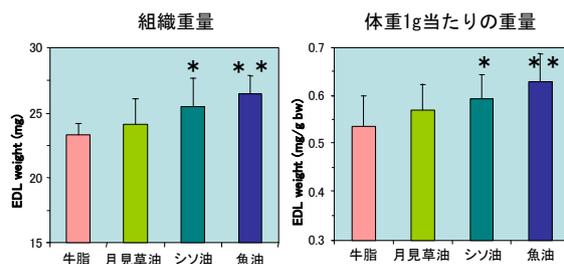


図 8. マウスの血清総コレステロール量に及ぼす食餌多価不飽和脂肪酸の影響

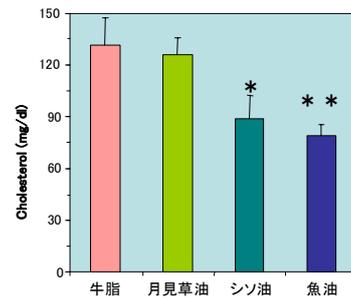


図 9. マウスの空腹時血糖値に及ぼす食餌多価不飽和脂肪酸の影響

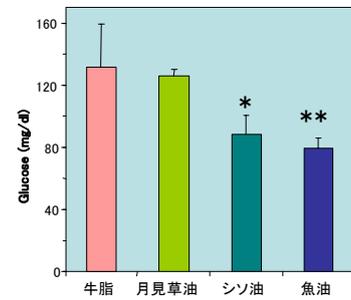
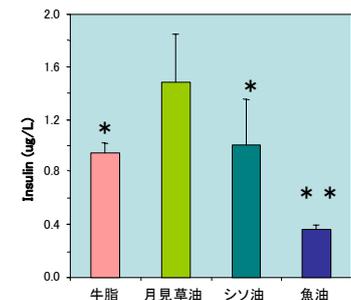


図 10. マウスの血清インスリン濃度に及ぼす食餌多価不飽和脂肪酸の影響



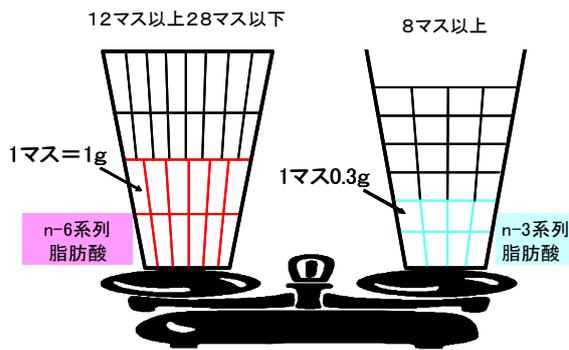
(3) 食生活での必須脂肪酸バランスの最適指針及び検証方法の開発

「日本人の食事摂取基準 2005 年版」を参考にして、摂取目標となる必須脂肪酸量を設定し、「食事バランスガイド」に準拠した「脂質バランスガイド」を作成した(図 11, 12)。これを中学校家庭科の授業で学習教材として導入して利用性を検証しところ、生徒は必須脂肪酸バランスの重要性や食事の目安をよく理解し、教材として有用であることが確認できた。

図 11. 脂質を加え新たに作成した食事バランスガイド



図 12. 新たに作成した必須脂肪酸バランスシート



(4) 市販の健康食品やサプリメントの必須脂肪酸バランスの検証

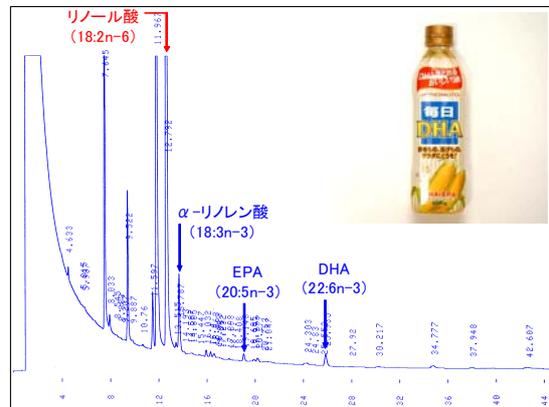
店頭やインターネット上で関連商品を検索すると、日本で販売されているものだけでも約 200 種類もの数があり、これらはカプセル型、飲料型、食用油型、通常食品型の 4 つに分類することができた (図 13)。

特徴的なもの 37 種類を分析したところ、通常食品型にはリノール酸の含量が高いものがあり、必須脂肪酸バランスに問題が有る商品も見られた (図 14)。DHA を添加した食用油であったが、n-6 系列脂肪酸のリノール酸が約 70% を占めるコーン油をベースに n-3 系列脂肪酸の DHA を少量添加した商品なので、n-6/n-3 必須脂肪酸バランスは殆ど間然されていなかった。

図 13. 市販の n-3 系列脂肪酸含有健康食品・サプリメントとその分類

形状	オメガ3	市販商品
	DHA・EPA	
カプセル型	他成分混合	
	他成分 他脂肪酸 混合	
飲料型	DHA	
食用油型		
	DHA・EPA	
通常食品型		
	α-リノレン酸	

図 14. リノール酸含量が高かった DHA 添加食用油のガスクロマトグラフィー像



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① 池本 敦、福田 希、大山詩香、多価不飽和脂肪酸が間葉系幹細胞の分化に及ぼす影響、脂質栄養学、査読有、18 巻、2009、171-179
- ② Tetsufumi Ueda, Atsushi Ikemoto, Synaptic vesicle-associated glycolytic ATP-generating enzymes: coupling to neurotransmitter accumulation、Handbook of Neurochemistry

And Molecular Neurobiology: Brain Energetics. Integration of Molecular and cellular Processes, 3 巻、査読有、2008、241-259

- ③ William E. M. Lands、池本 敦、脂質栄養：過去と将来の長期的展望、脂質栄養学、査読有、16 巻、2007、9-19
- ④ 池本 敦、長沼誠子、精白米の脂質含量及び脂肪酸組成の品種による相違と食事脂質バランスに及ぼす影響、秋田大学教育文化学部研究紀要（自然科学）、査読有、62 巻、2007、19-28

〔学会発表〕（計 5 件）

- ①池本 敦、福田 希、大山詩香 多価不飽和脂肪酸が間葉系幹細胞の分化に及ぼす影響、日本脂質栄養学会第 18 回大会、2009. 9. 5、コクヨ会館（東京都）
- ② 中村美穂、池本 敦、学校教育における脂質栄養と食事バランスガイドの改善に関する提案、日本脂質栄養学会第 18 回大会、2009. 9. 6、コクヨ会館（東京都）
- ③ 佐藤謙太、池本 敦、アケビ果皮抽出物による高脂肪食誘導肥満の抑制、日本脂質栄養学会第 18 回大会、2009. 9. 6、コクヨ会館（東京都）
- ④ 池本 敦、佐藤謙太、藤井ゆみ、アセチル基含有脂質の栄養学的特性：アケビ油と他の油脂との比較、日本脂質栄養学会第 17 回大会、2008. 9. 5、大阪国際会議場（大阪市）
- ⑤ 池本 敦、藤井ゆみ、アセチル基含有脂質を主成分とするアケビ種子抽出油脂の代謝特性、日本脂質栄養学会第 16 回大会、2007. 9. 1、ウェルシティ島根(出雲市)

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：高脂血症及び肥満の予防改善用組成物
発明者：池本 敦、坂本賢二
権利者：秋田大学、(株)坂本バイオ
種類：特許
番号：特願 2009-115489
出願年月日：2009 年 5 月 12 日
国内外の別： 国内

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池本 敦 (IKEMOTO ATSUSHI)
秋田大学・教育文化学部・准教授
研究者番号：60295615

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：