

自己評価報告書

平成23年4月25日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2008～2012

課題番号：20228002

研究課題名(和文) 生体過酸化脂質の生成と制御に関する食品科学的研究

研究課題名(英文) Studies on lipid peroxidation in human disease: its modulation from the view point of food chemistry

研究代表者

宮澤 陽夫 (MIYAZAWA TERUO)

東北大学・大学院農学研究科・教授

研究者番号：20157639

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：過酸化脂質、脂質ヒドロペルオキシド、動脈硬化症、糖尿病、認知症、食品機能

1. 研究計画の概要

過酸化脂質は食品油脂の酸化劣化として古くから研究されてきていたが、申請者は、生体内とくに生体膜脂質の過酸化が細胞老化や生活習慣病あるいは老化性疾患に関与すると考え、食品領域の研究を生体系に発展させる研究を進めてきている。

本研究は、

- (1) 生体に生じる過酸化脂質(脂質ヒドロペルオキシド)の精密構造解析と一斉網羅的定量
- (2) 過酸化脂質分析法(CL-HPLC法とLC-MS/MS法)の改良と抗体作成(ELISA法)による汎用化
- (3) 細胞障害と疾病(動脈硬化症、糖尿病、癌、認知症)に関わる過酸化脂質の関与分子機構の解明
- (4) 食品による生体内の過酸化脂質の生成抑制と疾病予防について、これらの基盤的な理解を得ることを目的に研究を推進する。

2. 研究の進捗状況

- (1) ビニルエーテル化合物を用いて高純度で安定な過酸化脂質(脂質ヒドロペルオキシド)標準品の調製技術を世界で初めて確立した。これを内外研究者に供給し、世界の過酸化脂質研究の推進に貢献するための国際会議 The 1st International Conference on Lipid Hydroperoxide Biology and Medicine Sendai 2009 (ICLH 2009)を、平成21年度に仙台市で開催した。
- (2) CL-HPLC法とLC-MS/MS法による生体試料(ヒト血漿、赤血球、皮脂、動物試料、

細胞等)の過酸化脂質(脂質ヒドロペルオキシド)の一斉網羅的解析による分子種レベルでの化学構造の解明と定量を行える分析条件を確立した。これにより、ヒト血漿、赤血球、皮脂、動物組織、培養細胞中の過酸化脂質(脂質ヒドロペルオキシド)データベースが充実され、内外研究者に公開できるようにデータの蓄積を継続している。

- (3) 高脂血症、糖尿病、認知症における血中脂質ヒドロペルオキシドの分布、生理機能とその作用分子機構の解明について、継続して研究を進めている。PCOOHが血管内皮への単球接着を亢進し、動脈硬化の要因になる機構を明らかにした。認知症では、血中アミロイド β が赤血球膜に接着し過酸化脂質が多く酸素解離能の低下した老化赤血球の出現の原因になる機構を明らかにした。
- (4) 高血糖下でヒト血中に発見したアマドリ型糖化脂質(deoxy-D-fructosyl Phosphatidylethanolamine, Amadori-PE)のLC-MS/MSによる定量法を開発し、脂質糖化反応が生体で起きることを証明した。これが高血糖障害のバイオマーカーであることの検証を進めている。アマドリ型糖化脂質およびその派生分子(後期糖化生成物、carboxymethyl-phosphatidylethanolamine および carboxyethyl-phosphatidylethanolamine)の血中分布と生理機能を明らかにして、脂質の後期糖化産物の生理的意義を明らかにした。
- (5) 食品および食品成分による生体内の過酸化脂質の生成制御および疾病予防

の可能性を評価する研究を進めてきた。食品から摂取されたトコフェロール、トコトリエノール、カテキンは、血中PCOOHの低下に有効であることを明らかにした。食品カロテノイドとくに極性基を有するキサントフィルの摂取は、赤血球膜脂質過酸化の抑制に有効なことをヒト試験で明らかにした。また、日本食が米国食に比較して脂質・エネルギー代謝を活性化して、肥満になりにくい食事であることを肝臓の遺伝子網羅的解析から明らかにした。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。
(理由) とくに PCOOH による血管内皮細胞への単球接着機構の解明が計画以上に進展した。

4. 今後の研究の推進方策

- (1) 脂質ヒドロキシドやアルデヒドなど(酸化二次生成物)の高純度調製
- (2) 脂質ヒドロペルオキシドデータベースを継続して充実
- (3) ELISA法による過酸化脂質免疫定量法の開発
- (4) 抗過酸化脂質抗体による細胞内過酸化脂質の可視化イメージングの研究
- (5) 遺伝子ノックアウト動物を用い脂質過酸化に関係する遺伝子を解明
- (6) 脂質糖化を抑えるピリドキサルリン酸と他食品成分の探索
- (7) 食品成分による脂質過酸化制御による疾病・細胞老化予防の評価

5. 代表的な研究成果

(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24件)

- 1) A. Asai, F. Okajima, Y. Nakajima, M. Nagao, K. Nakagawa, T. Miyazawa, S. Oikawa, Involvement of Rac GTPase activation in phosphatidylcholine hydroperoxide-induced THP-1 cell adhesion to ICAM-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有、406, 273-277 (2011)
- 2) N. Shoji, K. Nakagawa, A. Asai, I. Fujita, A. Hashiura, Y. Nakajima, S. Oikawa, T. Miyazawa, LC-MS/MS analysis of carboxymethylated and carboxyethylated phosphatidylethanolamines in human erythrocytes and blood plasma. *J. Lipid Res.*, 査読有、51, 2445-2453 (2010)
- 3) A. Asai, F. Okajima, K. Nakagawa, D.

Ibusuki, K. Tanimura, Y. Nakajima, M. Nagao, M. Sudo, T. Harada, T. Miyazawa, S. Oikawa, Phosphatidylcholine hydroperoxide-induced THP-1 cell adhesion to intracellular adhesion molecule-1. *J. Lipid Res.*, 査読有、50, 957-965 (2009)

4) D. Ibusuki, K. Nakagawa, A. Asai, S. Oikawa, Y. Masuda, T. Suzuki, T. Miyazawa, Preparation of pure lipid hydroperoxides. *J. Lipid Res.*, 査読有、49, 2668-2677 (2008)

5) K. Nakagawa, T. Kiko, K. Hatade, A. Asai, F. Kimura, P. Sookwong, T. Tsuduki, H. Arai, T. Miyazawa, Development of a high-performance liquid chromatography-based assay for carotenoids in human red blood cells. *Anal. Biochem.*, 査読有、381 (1), 129-134 (2008)

[学会発表] (計28件)

- 1) T. Miyazawa, T. Kiko, K. Nakagawa, H. Arai, T. Miyazawa, Lutein and astaxanthin prevent lipid oxidation in erythrocyte membrane as being characteristic in Alzheimer disease. International Congress of New Developments in Carotenoids Research (Tufts University, Boston) 2011.3.11
- 2) 宮澤大樹、仲川清隆、喜古健敬、佐藤 朗、宮澤陽夫、キサントフィルによる赤血球リン脂質過酸化の抑制. 第33回日本分子生物学会・第83回日本生化学会合同大会 2010.12.9、神戸ポートアイランド
- 3) T. Miyazawa, Overview of lipid peroxidation in food and biological systems. The 1st International Conference on Lipid Hydroperoxide Biology and Medicine Sendai 2009 (ICLH2009) 2009.11.4.

[図書] (計3件)

- 1) 宮澤陽夫、脂質グリケーション産物の LC-UV/MS と LC-MS/MS. 糖化による疾患 抗糖化食品・素材、シーエムシー出版 105-113 (2011)
- 2) 宮澤陽夫、生体内における抗酸化作用. 食品機能素材 IV、太田明一監修、シーエムシー出版、25-30 (2010)
- 3) 宮澤陽夫、仲川清隆、庄子真樹、生体膜脂グリケーションの実態と阻害成分. アンエイジング・ヘルスフード (水島 裕監修) サイエンスフォーラム、135-143 (2008)

[その他]

ホームページ

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/kinoubunshi/index-j.html>