

機関番号：32403

研究種目：基盤研究（C）（一般）

研究期間：2008～2010

課題番号：20500626

研究課題名（和文） 魚油の糖・脂質代謝および脂肪肝改善効果の機序についての研究

研究課題名（英文） The mechanisms of fish oil effects on improvement of glucose and lipid metabolism and fatty liver

研究代表者

加園 恵三 (Kasono Keizo)

城西大学・薬学部薬学科・教授

研究者番号：90177387

研究成果の概要（和文）：

(1) マウスにおいて魚油はウェイトリバウンドによる体重増加および肝臓への脂肪蓄積を抑制する。

魚油のウェイトリバウンドに及ぼす影響について KK-A<sup>y</sup> マウスを用いて検討した。この結果、リバウンドによる体重増加期の魚油摂取は、体重増加と肝臓への脂肪蓄積を抑制することが判明した。肝臓への脂肪蓄積抑制の機序として、肝臓での脂肪酸合成の抑制、脂肪分解や脂肪酸酸化の亢進および肝臓からのリポタンパク質分泌の正常化が関与すると考えられた。

(2) マウスの食餌誘発性糖・脂質代謝における魚油の peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)非依存性の作用。

この実験結果から、魚油は PPARs (PPAR- $\alpha$  および PPAR- $\gamma$ ) 非依存性の機序により、血清および肝臓中脂質を減少させることが判明した。また、糖代謝に関しては、食餌に含まれる脂質の種類により PPARs antagonists の作用が異なる（逆方向になる）ことも判明した。

(3) 魚油中の不飽和脂肪酸が血清、肝臓および脂肪組織における適正な脂肪分布に関与する。

魚油と魚油を水素化することにより、不飽和脂肪酸を同じ炭鎖長の飽和化脂肪酸に変化させた油脂を用いて、糖・脂質代謝に及ぼす不飽和脂肪酸の役割を検討した。その結果、魚油中の不飽和脂肪酸が血清、肝臓および脂肪組織における脂質分布の適正化に関与することが判明した。また、水素化した魚油食でも耐糖能が悪化しなかったことの原因として、肝臓や脂肪組織で合成された一価不飽和脂肪酸 (C16:1, C18:1) が関与すると考えられた。

(4) 高脂肪食下のマウスにおけるパルミトオレイン酸およびエイコサペンタエン酸の脂質代謝調節作用

高脂肪食下のマウスに魚油に服われるの主要な構成要素であるパルミトオレイン酸を経口投与し、糖・脂質代謝に及ぼす影響を検討した。この結果、高脂肪食によって誘発された脂質代謝異常を比較的少量のパルミトオレイン酸を経口投与することにより、同量のエイコサペンタエン酸と同程度改善した。よって、魚油中のパルミトオレイン酸はエイコサペンタエン酸と並ぶ脂質代謝の主要な調節因子であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

(1) Fish oil suppresses weight gain and fat accumulation in the liver on weight rebound.

We investigated the effect of fish oil on weight rebound in KK-A<sup>y</sup> mice. The experiments suggest that fish oil suppresses body weight gain and fat accumulation in the liver on the weight rebound phase in mice. Suppression of fat accumulation in the liver is attributed to inhibition of fatty acid synthesis, enhancement of lipolysis and fatty acid oxidation, and normalization of lipoprotein secretion from the liver.

(2) Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)-independent functions of fish oil on glucose and lipid metabolism in diet-induced obese mice.

The experiments suggest that fish oil decreases lipid levels in plasma and liver via PPARs (PPAR- $\alpha$  and PPAR- $\gamma$ ) pathway-independent mechanism, and that glucose

tolerance is inversely regulated by PPARs antagonists under diets containing different oils.

(3) Unsaturated fatty acids in fish oil play a role in adequate fat distribution to plasma, liver and white adipose tissue.

We used hydrogenated fish oil, which has saturated fatty acids with the same carbon chain lengths as the unsaturated fatty acids in fish oil, to clarify the functions of these unsaturated fatty acids on the improvements in lipid and glucose metabolism in mice. Our results indicate that unsaturated fatty acids in the FO diet decrease lipid levels in the liver and maintain the balance of lipid levels in plasma, liver and white adipose tissue. In addition, these results also suggest that C16:1 and C18:1 synthesized in the liver and white adipose tissue may improve glucose tolerance and lipid metabolism in the HFO group.

(4) Regulation of lipid metabolism by palmitoleate and eicosapentaenoic acid (EPA) in mice fed a high-fat diet.

We investigated whether oral administration of palmitoleate improves disorders of lipid and glucose metabolism in mice fed a high-fat diet to clarify the effects of one of the main components of fish oil. This study suggests that orally administered palmitoleate or EPA at relatively low levels improve lipid metabolism impaired with a lard-rich diet. We found that palmitoleate, as a component of fish oil, as well as EPA plays a pivotal role in improving lipid metabolism.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
20年度	1,600,000	480,000	2,080,000
21年度	1,300,000	390,000	1,690,000
22年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学 ・ 応用健康科学

キーワード：生活習慣病、栄養学、糖・脂質代謝異常

1. 研究開始当初の背景

魚油は、末梢インスリン抵抗性の改善や血清脂質改善作用など生活習慣病への効果が報告されており、インスリン感受性に関する効果や影響の作用機序が次第に明らかになってきている。魚油の効果をもたらす因子として、n-3系脂肪酸のEPA、DHAがあげられる。しかし、魚油、DHA、EPAやDHA+EPA混合をそれぞれ混餌して摂取させ、肝臓中脂肪酸組成や脂肪酸代謝酵素を調べた研究において、魚油の効果がDHA、EPA、DHA+EPAの効果と異なっていることが報告されている(Hong DD, et al. Divergent effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid ethyl esters, and fish oil on hepatic fatty acid oxidation in the rat. *Biochem Biophys Acta*.1635:29-36.2003)。また一方で、魚油は多価不飽和脂肪酸を多く含むことから、酸化防止のため抗酸化物質が

添加されており、体重増加抑制、血清脂質改善作用などが抗酸化物質の作用である可能性も考えられる。しかし、魚油による効果が脂肪酸、抗酸化物質、あるいはその他の因子とのどのような総合的作用によるのかは、まだ明らかになっていない。

さらに、我々の研究室ではこれまでに、低含有量の魚油を摂取させた時に、インスリン感受性の亢進やアディポネクチンの上昇がみられ、高含有量の魚油を摂取させた時には、インスリン感受性は維持されていたが、膵臓への傷害が見られることが示されている。このように魚油含有量を増加させていくと、インスリンの標的組織やインスリン分泌細胞への魚油摂取による影響が異なることが示唆された(学会発表：第60回日本栄養・食糧学会大会、静岡、第10回国際肥満学会、オーストラリア)。さらに、肥満・糖尿病モデルマウスによる検討で、オリーブ油に比較

して魚油が、糖代謝・脂質代謝および脂肪肝の改善効果にすぐれていることが確認された(第10回日本病態栄養学会、横浜)。

## 2. 研究の目的

(1) 魚油による糖・脂質代謝、インスリン感受性および脂肪肝改善の作用機序の検討

そこで魚油の効果が魚油に含まれる脂肪酸、抗酸化物質、未知の因子のどれであるのか明らかになっていないこと、魚油含有量を増加させていくと、インスリン感受性組織への魚油による影響が異なる、という上述した二点の背景を踏まえて、本研究では、糖・脂質代謝、インスリン感受性および脂肪肝に影響する魚油成分を探索し、その作用機序を検討する。第一段階として、魚油の効果が、主として脂肪酸、抗酸化物質、あるいは未知の因子のどれであるのかを検討する。すでに、preliminary な実験を行っており、その結果驚くべきことに、水素添加して不飽和脂肪酸を消去した魚油も、未処理の魚油と同等の体重減少効果のあることを見出している。

(2) 魚油とPPAR- $\alpha$ およびPPAR- $\gamma$ 作用との相違についての検討

上記のように、魚油には、糖・脂質代謝や脂肪肝の改善効果があることが、これまでの報告や我々の研究室が明らかにしてきたが、その作用機序について、第二段階では、PPAR- $\alpha$ およびPPAR- $\gamma$ 作用の観点からも検討する。魚油に含まれるn-3系不飽和脂肪酸には、これまで、PPAR- $\alpha$ およびPPAR- $\gamma$ 作用があることが知られている(Neschen S, et al. Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-dependent mechanism in mice. Diabetes.55:924-8.2006)。これらの報告から、魚油の糖・脂質代謝およびインスリン感受性改善効果は、一部は(PPAR- $\alpha$ +PPAR- $\gamma$ ) 刺激薬で代償可能であると思われる。しかし、魚油の持つ脳に対する作用(シナプスの可塑性の増強)、ある種の抗がん作用などはPPAR- $\alpha$ およびPPAR- $\gamma$ 作用とは独立していることが報告されている(Yee LD, et al. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids inhibit HER-2/neu-induced breast cancer in mice independently of the PPARgamma ligand rosiglitazone. J Nutr.135:983-8.2005、Zhang M, Fritsche KL. Fatty acid-mediated inhibition of IL-12 production by murine macrophages is independent of PPARgamma. Br J Nutr. 91:733-9.2004)。さらに、EPA、DHA等のn-3系脂肪酸は、PGI<sub>3</sub>やLTB<sub>5</sub>等に代謝されることで抗炎症作用を示し、この作用も

PPAR- $\alpha$ およびPPAR- $\gamma$ 刺激薬と異なる。

(3) 脂肪酸組成の異なる脂質を利用した検討

第三段階として、平成20~21年度の成果から、魚油に含まれる脂質を構成する各種脂肪酸について、それぞれがどの程度、糖・脂質代謝および脂肪肝抑制に寄与しているかを推測する。これを証明するために、食餌に含有する脂質の脂肪酸組成を変化させて、その効果を検討する。

## 3. 研究の方法

平成20年度

(1) 本研究では、インスリン感受性に影響する魚油成分を見つけるために、インスリン感受性・血清脂質改善作用などが魚油に含まれる脂肪酸、抗酸化物質、あるいは未知の因子のどれであるのかを検討する。脂肪酸自体の作用を調べるために水素添加させた魚油、抗酸化物質の作用によるものかを調べるために抗酸化物質を添加した魚油、抗酸化物質を添加していない魚油、さらに、これらの対照として大豆油食の四群に設定し、体重や摂食量、血糖値、インスリン感受性への影響を比較し、解析を行う。

(使用動物) C57BL/6J、雌マウス、6週齢で購入し7週齢から開始し、実験食による飼育は10週間。

(実験群) グループ(1群7匹、AIN93Gを基本とした脂質エネルギー比40%食)

- 1) 対照群(大豆油食)
- 2) 水素添加の魚油食
- 3) 魚油食(抗酸化物質含有)
- 4) 魚油食(抗酸化物質不含有)

(測定項目)

- 1) 体重(毎週)、餌摂取量(摂取量から摂取エネルギー量を算出)
- 2) 血漿;血糖値、TG、コレステロール、遊離脂肪酸、アディポネクチン、インスリン
- 3) 負荷試験;GTT、ITT、(共に空腹時、摂食時)
- 4) 肝臓;肝臓中 PPAR $\alpha$ 、SREBP-1c mRNA 発現量
- 5) 脂肪組織;脂肪組織中 PPAR $\gamma$  mRNA 発現量
- 6) 骨格筋;骨格筋中 TG、DAG 量、骨格筋中 GLUT4 mRNA 発現量
- 7) 脂質過酸化度の評価;TBARS(肝臓中、血漿中)

以上の実験により、これまでに我々が得た、魚油食の糖・脂質代謝および脂肪肝の改善作用のうち、どの程度が魚油の不飽和脂肪酸の作用によるものかを検討した。

また、これと並行して、ウェイトリバウンドにおける魚油の作用を検討するために以下の実験を行った。

(使用動物) KK-A<sup>y</sup>雌マウス

(実験群)

1) 正常食群 (全期間MF食をアドリブ摂食)

2) 増量群 (全期間牛脂食をアドリブ摂食)

3週間牛脂食をアドリブ摂食し、増量後

3) B-B群 (減量期; 牛脂食、リバウンド期; 牛脂食)

4) B-F群 (減量期; 牛脂食、リバウンド期; 魚油食)

5) F-B群 (減量期; 魚油食、リバウンド期; 牛脂食)

6) F-F群 (減量期; 魚油食、リバウンド期; 魚油食)

減量期は2週間、リバウンド期は2週間とした。

(測定項目)

1) 体重の推移、餌摂取量

2) 血漿; 血糖値、TG、コレステロール、遊離脂肪酸

3) 肝臓; 肝臓重量、肝臓中コレステロール、中性脂肪量、肝臓中 PPAR $\alpha$ 、FAS、SREBP-1c、HSL、MTP mRNA 発現量、MTP たんぱく質量 (Western blot 法による)

4) 骨格筋; 骨格筋中 TG、DAG 量、骨格筋中 GLUT4 mRNA 発現量

この実験により、減量やリバウンドによる体重増加期において摂取する脂肪の違いによる影響を検討した。

平成20~21年度

(2) 魚油に含まれるn-3系不飽和脂肪酸には、これまで、PPAR- $\alpha$ およびPPAR- $\gamma$ 作用があることが知られている。しかし、魚油の持つ脳に対する作用 (シナプスの可塑性の増強)、ある種の抗がん作用などはPPAR- $\alpha$ およびPPAR- $\gamma$ 作用とは独立していることが報告されている。今回、我々は肥満・糖尿病モデルマウスや食餌誘発性の糖・脂質代謝異常マウスを用いて、魚油の効果がPPAR- $\alpha$ およびPPAR- $\gamma$ 作用で代用できるか否かをPPAR- $\alpha$ およびPPAR- $\gamma$ の阻害薬を用いて検討した。

(使用動物) ddY雌マウスを6週齢から実験を開始した。

(実験群)

病態誘導期12週間

1) コントロール群 (MF食)

2) 牛脂食群 (牛脂エネルギー比率30%)

PPAR 阻害薬投与期

上記2) 牛脂食群を以下の群に分けた

1; 牛脂食群

1) B (-)、薬物非投与群

2) B (+)、薬物投与群

2; 魚油食群

1) F (-)、薬物非投与群

2) F (+)、薬物投与群

薬物投与群には、PPAR- $\alpha$  阻害薬の MK886 1mg/kg 体重+PPAR- $\gamma$  阻害薬の BADGE 3mg/kg 体重を皮下投与した。

(測定項目)

1) 体重 (毎週)、餌摂取量

2) 血漿; 血糖値、TG、コレステロール、遊離脂肪酸、アディポネクチン、インスリン

3) 負荷試験; OGTT

4) 肝臓; TG、コレステロール、肝臓中 ACO、FAS、SREBP-1c mRNA 発現量

5) 脂肪組織; 脂肪細胞のサイズを測定する。

以上の実験により、魚油の作用のうち、PPAR- $\alpha$ 作用またはPPAR- $\gamma$ 作用で代用可能なものと、魚油に特徴的な作用を区別することが可能となる。

平成22年度

近年になって、魚油の糖・脂質代謝に及ぼす作用は、エイコサペンタエン酸とドコサヘキサエン酸の作用のみによるものではないことが判明しつつある。そこで高脂肪食下のマウスにおけるパルミトオレイン酸およびエイコサペンタエン酸の脂質代謝調節作用を比較検討した。

(使用動物) C57BL/6J、雌マウス、6週齢で購入し7週齢から開始。

(実験群)

実験開始後10週間

1) 魚油食群

2) ラード食群

その後2週間

1) 魚油食群

2) ラード食群

1; ラード 20mg/日投与

2; エイコサペンタエン酸 20mg/日投与

3; パルミトオレイン酸 20mg/日投与

(測定項目)

1) 体重 (毎週)、餌摂取量 (摂取量から摂取エネルギー量を算出)

2) 血漿; 血糖値、TG、コレステロール、遊離脂肪酸、アディポネクチン、インスリン

3) 耐糖能; HOMA-IR 算出

4) 肝臓; 肝臓中総脂質、TG、コレステロール、遊離脂肪酸、リン脂質測定、および FAS, ACO, HMG-CoA reductase, CYP7A1 mRNA 発現量

以上の実験により、魚油に含有されるパルミトオレイン酸の糖・脂質代謝および脂肪肝の改善作用をEPAと比較可能となる。

#### 4. 研究成果

(1) マウスにおいて魚油はウェイトリバウンドによる体重増加および肝臓への脂肪蓄積を抑制する。

魚油のウェイトリバウンドに及ぼす影響について検討した。KK-A<sup>y</sup>マウスを用い、体重増量期・減量期・リバウンド期を再現した。脂質源として牛脂 (B食) または魚油 (F食) を含有した高脂肪食を作成した。増量期にはすべてのマウスにB食を与え、B食で減量しB食でリバウンドした群をB-B群、同様にB-F群、F-B群、F-F群およびB食をアドリブにて全期間摂取させた群 (Control群) を設けた。リバウンド後の体重は、B-B、F-B群に比べ、F-F群、B-B群、同様にB-F群、F-B群、B-F、F-F群でそれぞれ減少した。肝臓重量および肝臓中脂質量は、Control群と比べ、B-B、F-B群では増加したが、B-F、F-F群では減少した。またB-B、F-B群と比べ、B-F、F-F群では肝臓のSREBP-1c、FAS mRNA 発現量が低下し、PPAR- $\alpha$ 、HSL mRNA 量およびMTPタンパク質量が増加した。以上より、リバウンドによる体重増加記の魚油摂取は、体重増加と肝臓への脂肪蓄積を抑制することが判明した。肝臓への脂肪蓄積抑制の機序として、肝臓での脂肪酸合成の抑制、脂肪分解や脂肪酸酸化の亢進および肝臓からのリポタンパク質分泌の正常化が関与すると考えられた。

(2) マウスの食餌誘発性糖・脂質代謝における魚油の peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) 非依存性の作用。

これまで魚油の糖・脂質代謝に及ぼす作用の中核を担っているのはn-3系不飽和脂肪酸であり、またその作用機序としてPPAR- $\alpha$ およびPPAR- $\gamma$ 刺激作用が注目されてきた。しかし、近年になって魚油の糖・脂質代謝に及ぼす作用はn-3系脂肪酸やPPAR- $\alpha$ およびPPAR- $\gamma$ 刺激作用のみでは説明できないことが明らかになってきた。そこで、PPAR- $\alpha$ およびPPAR- $\gamma$ 阻害薬を利用して、魚油のPPARs (PPAR- $\alpha$ およびPPAR- $\gamma$ ) 非依存性の作用について検討した。この実験結果から、魚油はPPARs非依存性の機序により、血清および肝臓中脂質を減少させることが判明した。

一方、糖代謝に関しては、牛脂食ではPPARs (PPAR- $\alpha$  + PPAR- $\gamma$ ) 阻害薬投与に

より糖代謝が改善したのに対して、魚油食群では、魚油摂取により改善していた糖代謝がPPARs阻害薬投与により悪化した。このことから、糖代謝においては、魚油の作用の一部はPPARs依存性であること、魚油食と牛脂食という摂取脂質の種類の違いによりPPARs阻害薬の作用が異なる (逆方向になる) ことも判明した。よって人種などによる遺伝的な差だけでなく、日常の食事の差により、薬物の作用が全く異なる可能性もあることが示唆された。

(3) 魚油中の不飽和脂肪酸が血清、肝臓および脂肪組織における適正な脂肪分布に関与する。

魚油と魚油を水素化することにより、不飽和脂肪酸を飽和化した油脂を用いて、糖・脂質代謝に及ぼす不飽和脂肪酸の役割を検討した。C57BL/6J雌マウスを3群に分け、魚油食 (FO)、水素添加魚油食 (HFO) および大豆油食 (SBO) で11週間飼育した。体重増加や白色脂肪組織重量はSBO群に比して、FO、HFO群で低下した。FO群と比較してHFO群では血中TGは低下したが、肝臓中脂肪量が著明に増加した。肝臓中の脂質代謝関連遺伝子発現の検討および脂肪酸分析を行った。その結果、HFO群では肝臓での stearoyl-CoA desaturase 1 の遺伝子発現増加に伴い、一価不飽和脂肪酸 (C16:1、C18:1) が相対的に増加していた。また、耐糖能はHFO群においても悪化していなかった。以上の結果から魚油中の不飽和脂肪酸が血清、肝臓および脂肪組織における脂質分布の適正化に関与することが判明した。また、HFO群でも耐糖能が悪化しなかったことの原因として、肝臓や脂肪組織で合成された一価不飽和脂肪酸 (C16:1、C18:1) が関与すると考えられた。

(4) 高脂肪食下のマウスにおけるパルミトオレイン酸およびエイコサペンタエン酸の脂質代謝調節作用

C57BL/6J雌マウスを10週間魚油食 (FO) またはラード食で飼育した。その後ラード食群をさらに3群に分けて、さらに2週間20mg/日のLard (Lard)、エイコサペンタエン酸 (Lard+EPA) またはパルミトオレイン酸 (Lard+C16:1) を経口投与した。この結果摂取エネルギー量、最終体重、空腹時血糖値および空腹時インスリン値には有意差が生じなかった。しかし、血中コレステロール値と肝臓中総脂質量は (Lard+EPA) 群と (Lard+C16:1) 群はLard群と比較して有意に低下した。さらに (Lard+EPA) 群と (Lard+C16:1) 群間では有意差がなかった

ことから、魚油中のパルミトオレイン酸はエイコサペンタエン酸と並ぶ脂質代謝の主要な調節因子であると考えられた。

#### 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 3 件)

1. Sachiko Shiba, Nobuyo Tsunoda, Kanako Ito, Masaki Wakutsu, Etsuko Muraki, Mariko Sonoda, Phyllis. S. Y. Tam, Yoko Fujiwara, Shinji Ikemoto, and Keizo Kasono, Unsaturated fatty acids in fish oil play a role in adequate fat distribution to plasma, liver and white adipose tissue *J. Health Sci.* (2011) in press
2. Masaki Wakutsu, Nobuyo Tsunoda, Sachiko Shiba, Etsuko Muraki, Keizo Kasono, Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)-independent functions of fish oil on glucose and lipid metabolism in diet-induced obese mice. *Lipids Health Dis.*, 9: 101(2010)
3. Yasuki Mochi, Nobuyo Tsunoda, Sachiko Shiba, Etsuko Muraki, Keizo Kasono, Fish oil suppresses weight gain and fat accumulation in the liver on weight rebound in KK-A<sup>y</sup> mice, *J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci.*, 63: 69-77(2010)

[学会発表] (計 17 件)

1. Shiba S, Tsunoda N, Muraki E and Kasono K, Orally administered physiological dose of palmitoleate improves lipid metabolism in high-fat fed mice., 11<sup>th</sup> International congress on obesity, 2010.07, Stockholm, Sweden.
2. Tsunoda N, Wakutsu M, Muraki E and Kasono K, Fish oil diet during the final weight reduction period in weight cycling improves glucose and lipid metabolism., 11<sup>th</sup> International congress on obesity, 2010.07, Stockholm, Sweden.
3. 柴祥子, 角田伸代, 村木悦子, 園田麻里子, 譚淑儀, 藤原葉子, 池本真二, 加園恵三, 魚油に含まれるパルミトオレイン酸の糖・脂質代謝改善作用に対する役割, 第13回日本病態栄養学会年次学術集会, 2010.01, 京都
4. 和久津昌紀, 角田伸代, 村木悦子, 加園

恵三, 減量期の魚油摂取におけるウエイトサイクリングへの影響, 第13回日本病態栄養学会年次学術集会, 2010.01, 京都.

5. Tsunoda N, Numajiri M, Muraki E, Kasono K, What is adequate oil for improvement of lipid and glucose metabolism in the weight loss? Comparison with fish oil and extra virgin olive oil, 50<sup>th</sup> International Conference on the Biosciences of Lipids, 2009.09, Regensburg Germany.
6. Shiba S, Tsunoda N, Muraki E, S.Y.TAM P, Sonoda M, Fujiwara Y, Ikemoto S, Kasono K, Glucose and lipid metabolism is regulated by not only polyunsaturated fatty acids but also other components in fish oil, 50<sup>th</sup> International Conference on the Biosciences of Lipids, 2009.09, Regensburg Germany.
7. Wakutsu M, Tsunoda N, Muraki E, Kasono K, Participation of Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in glucose and lipid metabolism under fish oil diet, 50<sup>th</sup> International Conference on the Biosciences of Lipids, 2009.09, Regensburg Germany.
8. 柴祥子, 角田伸代, 譚淑儀, 園田麻里子, 村木悦子, 藤原葉子, 池本真二, 加園恵三, 水素添加魚油が肝臓及び脂肪組織における脂質代謝とインスリン感受性に与える影響, 第63回日本栄養・食糧学会大会, 2009.05, 長崎.
9. 和久津昌紀, 角田伸代, 村木悦子, 加園恵三, 魚油の糖・脂質代謝改善効果に対するペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体(PPARs)の影響, 第63回日本栄養・食糧学会大会, 2009.05, 長崎.
10. 和久津昌紀, 角田伸代, 村木悦子, 加園恵三, 魚油の作用に対する PPARs と SREBP1-c の関連性, 第12回日本病態栄養学会年次学術集会, 2009.01, 京都.
11. Okamura C., Shiba S., Muraki E., Tsunoda N., Kasono K., Fish oil addition or substitution in fat composition of Japanese diet improves lipid metabolism in diabetic KKAY mice, 15<sup>th</sup> International Congress of Dietetics, 2008.09, Yokohama Japan.
12. Shiba S., Tsunoda N., Phyllis.S.Y.TAM., Sonoda M., Muraki E., Fujiwara Y., Ikemoto S., Kasono K., The search for the components in fish

- oil improving glucose, lipid metabolism and insulin sensitivity in mice, 15th International Congress of Dietetics, 2008.09, Yokohama Japan.
13. Tsunoda N., Hariu K., Seisyu M., Muraki E., Ebata M., Kasono K., Fish oil improves insulin resistance induced by the physical stress in obese KKAY mice, 16th European Congress on Obesity, 2008.05, Geneva Switzerland.
  14. Okamura C., Umezaki T., Muraki E., Ebata M., Tsunoda N., Kasono K., Dietary fish oil improved glucose and lipid metabolism in diabetic KKAY mice, 16th European Congress on Obesity, 2008.05, Geneva Switzerland.
  15. Shiba S., Tsunoda N., Sonoda M., Muraki E., Ikemoto S., Kasono K., Search for the components in fish oil improving insulin sensitivity in mice, 16th European Congress on Obesity, 2008.05, Geneva Switzerland.
  16. 柴祥子, 角田伸代, 園田麻里子, 村木悦子, 池本真二, 加園恵三, 糖・脂質代謝及びインスリン感受性に影響する魚油成分の検討, 第 62 回日本栄養・食糧学会大会, 2008.05, 埼玉
  17. 岡村知広, 柴祥子, 村木悦子, 角田伸代, 加園恵三, 糖尿病モデルマウスを用いた食事療法に関する研究－食餌中脂肪酸比率の相違における検討－, 第 62 回日本栄養・食糧学会大会, 2008.05, 埼玉

[その他]

ホームページ等  
城西大学薬学部ホームページ内  
[http://www.josai.ac.jp/~facpharm/nourish/yv/laboratory\\_of\\_nutritional\\_toxicology.html](http://www.josai.ac.jp/~facpharm/nourish/yv/laboratory_of_nutritional_toxicology.html)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

加園恵三 (カソノ ケイゾウ)

研究者番号 : 9 0 1 7 7 3 8 7

### (2)研究分担者

角田伸代 (ツノダ ノブヨ)

研究者番号 : 6 0 3 3 7 4 8 3

村木悦子 (ムラキ エツコ)

研究者番号 : 8 0 3 6 9 1 5 7

(3)連携研究者 ( )

研究者番号 :