

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月21日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21580145

研究課題名（和文）

脂質構造異性体の栄養生理機能に関する基礎的研究

研究課題名（英文）

Physiological functions of structured lipids

研究代表者

柳田 晃良（YANAGITA TERUYOSHI）

佐賀大学・農学部・教授

研究者番号：00093980

研究成果の概要（和文）：近年の研究により、脂質構造の違いや、それらの構成脂肪酸の構造の違いにより、栄養生理機能が大きく異なることが明らかとなってきた。n-3系多価不飽和脂肪酸の結合位置を制御した構造脂質、リノール酸の共役型である共役リノール酸、短鎖脂肪酸と長鎖多価不飽和脂肪酸を構成脂肪酸とするイルカ由来特殊構造脂質、脂肪酸の二重結合をオゾン化したオゾン化脂質、大豆由来の各種リン脂質およびその塩基部分を *in vivo* 実験系にて肥満モデル動物に摂取させ、その栄養生理作用評価を行った。その結果、リン脂質や特殊構造脂質には、アディポサイトカイン産生調節を介した脂質代謝異常改善作用があることが明らかとなった。また脂質構造異性体の構成成分の変更・付加や結合位置の制御が、病態発症の予防・改善に効果的であることが示され、最も生理作用が強い組み合わせに関する検討が今後の課題である。

研究成果の概要（英文）：The concept of a “structured-lipid” implies modification of the fatty acid composition and/or their location in the glycerol backbone, and improvement of the physical and/or physiological properties of dietary lipids. Our study demonstrated that bioactive lipids (such as conjugated linoleic acid and ozonized-olive oil) or structured lipids (such as dorphine-oil, n-3 structured lipids, and soy-PLs) displays at least two different physiological actions that alleviate obesity-induced diseases: one through the reduction of inflammatory damage by its suppression in productions of MCP-1 or PAI-1 and the other through an increase of adiponectin expression. Thus, possible findings on the effects of the form, such as PL, TAG or DAG, used for the administration of bioactive fatty acids, such as n-3 PUFA, CFA and MCFA, would be of great interest for future study.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：食品栄養化学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：脂質構造異性体、高脂血症、動脈硬化、糖尿病、高血圧

1. 研究開始当初の背景

長年の生活習慣が原因となって発症する生活習慣病（高脂血症、動脈硬化、糖尿病、高血圧）は日本を含め先進国における死亡原因の半数以上を占め、人口の高齢化が急速に加速する中であって、今や医学領域のみならず社会経済的にも最も重要な課題となっている。この生活習慣病の原因ならびに発生病理に関しては、過食・運動不足などの生活習慣を基盤とした肥満、特に内臓脂肪の蓄積による発症危険度の増加が最も重要視されている。その発症予防としては、日常摂取する食事への機能性成分の導入が最も有効であると考えられているが、中でも、食事脂肪の量や質が大きな影響を及ぼすことが知られている。近年、ジグリセリド (DG)・トリグリセリド (TG)・リン脂質 (PL) といった脂質構造の違いや、それらの構成脂肪酸の構造の違いにより、栄養生理機能が大きく異なることが明らかとなってきた。例えば、DG は TG に比べて、グリセロール骨格に結合した脂肪酸の数が一つ少ない脂質であるが、摂取した脂質エネルギー量が同一条件に於いても、腸管からの吸収に影響を及ぼすことにより体脂肪低下作用を示すことが報告されている。また PL は、生体膜の主要な構成成分でもあり、脂質代謝の中心的な役割を示す肝臓の機能に TG とは異なった生理作用を示すことが明らかとなってきた。その他にも炭素鎖中の二重結合配置が共役型にシフトした共役脂肪酸は、抗癌作用、抗動脈硬化作用および抗肥満作用などが報告されているが、共役二重結合の数・位置・幾何配置の違いによっても生理活性が異なることが分かってきた。これらの脂質分子種や脂肪酸異性体は、天然に存在する動植物油・海産物・植物種子から見出されている。これらのことから、脂質構造の違いや構成脂肪酸の構造異性体の組み合わせによって、新規の栄養生理機能を持つ機能性脂質（脂質構造異性体）が存在するのではないかとこの着想を得た。

2. 研究の目的

本研究は脂質構造異性体を様々な天然資源中から検索し、それらの生活習慣病予防・改善機能について総合的解析を行うことを目的とする。我々はこれまでも、TG と DG、TG と PL といった分子種の違いが栄養生理機能に及ぼす影響や、脂肪酸の構造異性体による生活習慣病の改善について報告を行ってきた。しかしながら、脂質構造異性体の検索とそれらによる生活習慣病発症の予防と改善についての総合的な研究は見受けられない。本研究は、生活習慣病の発症に関する分子・細胞生物学的な知見を踏まえた上で、効率的な機能性食品素材の検索と利用を行

おうとするものである。

3. 研究の方法

具体的には、培養細胞（脂肪細胞モデル 3T3L1、肝臓細胞モデル HepG2 など）を用いた個体からスケールダウンした形式における機能性構造脂質異性体のスクリーニングと病態モデル動物（OLETF ラット、Zucker ラット、*db/db* マウスなど）における各生活習慣病発症時の遺伝子発現プロファイリングや食環境の相互作用の解析などにより効率的に有用な知見を得る。

4. 研究成果

はじめにリン脂質の塩基部分のみの違いから栄養生理作用を評価することを目的として実験を行った。我々の研究室では、リン脂質の脂肪酸組成の違いが栄養生理作用に影響を及ぼすことも明らかにしていることから、本実験では脂肪酸組成を揃えるため、いずれも大豆由来の PC、PI および PS を用い、肥満モデル動物 Zucker (*fa/fa*) ラットの病態発症に及ぼす影響について比較検討した。

その結果、大豆 PC 摂取により、血中脂質濃度および白色脂肪組織重量の低下による抗肥満作用が発揮された (図 1)。

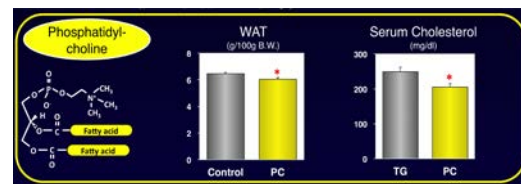


図1 大豆 PC 摂取が肥満モデル動物におよぼす影響

また、大豆 PI 摂取は、肝臓脂質濃度の顕著な低下による脂肪肝の改善と、肝臓における炎症性因子の遺伝子発現の低下傾向を示すことから炎症状態の改善が示唆され、これらのことから非アルコール性脂肪性肝疾患の改善作用が示唆された (図 2)。

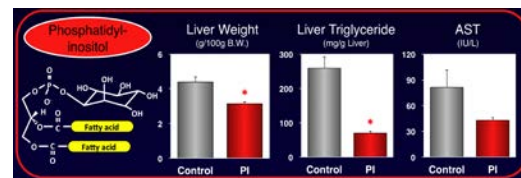


図2 大豆 PI 摂取が肥満モデル動物におよぼす影響

一方、大豆 PS 摂取は、肝臓脂質濃度に影響は与えなかったが、肝機能障害の増悪化が示唆された (図 3)。

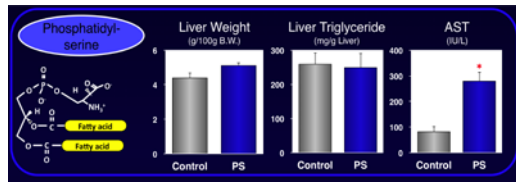


図3 大豆 PS 摂取が肥満モデル動物におよぼす影響

その機序として、炎症性因子の遺伝子発現および血中濃度の上昇と、抗炎症性因子アディポネクチンの血中濃度低下が成因の一つであると考えられた (図4、図5)。

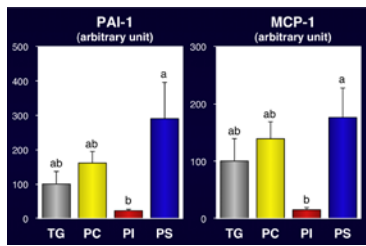


図4 大豆 PL 摂取が肝臓中の炎症性遺伝子発現に及ぼす影響

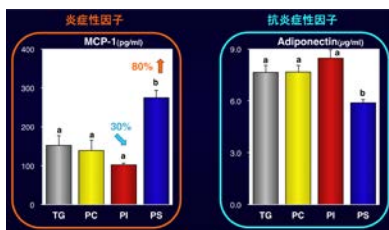


図5 大豆 PL 摂取が血中アディポサイトカインレベルに及ぼす影響

以上の結果を受け、次に、各リン脂質の摂取で認められた生理作用が、リン脂質を構成する塩基部分のみの摂取によっても発揮されるかを検討するため、PC、PI および PS を構成する塩基部分であるコリン、イノシトールおよびセリンの単独摂取が、Zucker (fa/fa) ラットの病態発症に及ぼす影響について検討した。

その結果、コリン摂取は、脂質代謝には影響を与えず、PC 摂取により発揮された抗肥満作用は認められなかった (図6)。



図6 コリン摂取が肥満モデル動物におよぼす影響

また、セリン摂取は、肝機能マーカーに影響

は見られず、PS 摂取により示唆された肝機能障害の増悪化は認められなかった (図7)。

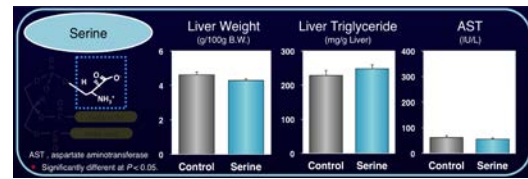


図7 セリン摂取が肥満モデル動物におよぼす影響

一方、イノシトール摂取により、肝臓脂質濃度の顕著な低下と肝臓における炎症性因子の遺伝子発現の低下傾向を示し、PI 摂取と同様に、肝機能障害改善作用が認められた (図8)。

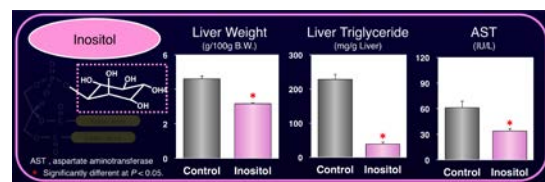


図8 イノシトール摂取が肥満モデル動物におよぼす影響

本研究により、肥満モデル動物 Zucker (fa/fa) ラットの非アルコール性脂肪性肝疾患発症に対して、各リン脂質は塩基部分の違いにより、異なる生理作用を発揮することを示した。今後、構成脂肪酸のみならず、リン脂質塩基部分を考慮した安全かつ機能性を有する新規構造脂質の開発が望まれる。

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8件)

①M. Ohtsuki, K. Morishima, K. Umeshita, N. Ohkubo, N. Niwa, T. Yanagita, Y. Furuichi: Suppressive effects of Bunashimeji (*Hypsizygus marmoreus*) on triacylglycerol accumulation in orotic acid-treated growing rats. *J. Integ. Study Dietary Habits*, 22, 20-27, 2011.

②RA. Wulandari, M. Amano, T. Yanagita, T. Tanaka, I. Kouno, D. Kawamura, K. Ishimaru: New phenolic compounds from *Camellia sinensis* L. leaves fermented with *Aspergillus* sp. *J. Nat. Med.*, 65, 594-597, 2011.

③YM. Wang, XQ Hu, Y. Xue, ZJ. Li, T. Yanagita, CH. Xue: Study on possible mechanism of orotic acid-induced fatty liver in rats. *Nutrition*, 27, 571-575, 2011.

④R. Shiraiishi, R. Iwakiri, T. Fujise, T. Kuroki, T. Kakimoto, T. Takashima, Y. Sakata, S. Tsunada, Y. Nakashima, T. Yanagita, K. Fujimoto: Conjugated linoleic acid suppresses colon carcinogenesis in azoxymethane-pretreated rats with long-term feeding of diet containing beef tallow. J. Gastroenterol., 45, 625-635, 2010.

⑤B. Shirouchi, K. Nagao, K. Furuya, M. Shiojiri, X. Liu, T. Yanagita: Physiological effects of dietary PIPS soybean-derived phospholipid in obese Zucker (fa/fa) rats. Biosci. Biotechnol. Biochem., 74, 2333-2335, 2010.

⑥B. Shirouchi, K. Nagao, K. Furuya, T. Nagai, K. Ichioka, S. Tokairin, Y. Iida, T. Yanagita: Physiological functions of iso-type short-chain fatty acid and omega 3 polyunsaturated fatty acids containing oil in obese OLETF rats. J. Oleo Sci., 59, 299-305, 2010.

⑦ N. Gotoh, K. Nagao, S. Onoda, B. Shirouchi, K. Furuya, T. Nagai, H. Mizobe, K. Ichioka, H. Watanabe, T. Yanagita, S. Wada: Effect of three different highly purified n-3 series highly unsaturated fatty acids on lipid metabolism in C57BL/KsJ-db/db Mice. J. Agric. Food Chem., 57, 11047-11054, 2009.

⑧. Inoue, Yamano, K. Sakata, K. Arai, T. Kobayashi, T. Nagao, Y. Shimada, K. Nagao, T. Yanagita: Linoleic acid-menthyl ester reduces the secretion of apolipoprotein B100 in HepG2 cells. J. Oleo Sci. 58, 171-175, 2009.

[学会発表] (計2件)

①迫尾昌美、甲斐俊一、永尾晃治、小島浩一、永井利治、柳田晃良: オゾン化脂質摂取が肥満ラットの病態発症に及ぼす影響. 平成23年度日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部および日本食品科学工学会西日本支部合同大会、2011.9.4, 佐賀市.

②古賀美里、甲斐俊一、永尾晃治、柳田晃良: リン脂質の塩基部分含有食が肥満ラットの病態発症に及ぼす影響. 平成23年度日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部および日本食品科学工学会西日本支部合同大会、2011.9.4, 佐賀市.

[図書] (計1件)

B. Shirouchi, K. Nagao, T. Yanagita: Omega-3 Oils: Applications in Functional Foods, ed. by EM. Hernandez, M. Hosokawa, AOCs press, USA, 205-211, 2011.

[産業財産権]
○出願状況 (計1件)

名称: 肝機能障害予防改善剤
発明者: 柳田晃良、永尾晃治、小島浩一、永井利治
権利者: 佐賀大学、月島食品工業株式会社
種類: 特願
番号: 2011-179202
出願年月日: 2011.8.18
国内外の別: 国内

○取得状況 (計1件)

名称: 脂質代謝改善用組成物
発明者: 柳田晃良、永尾晃治、荒尾慶介、井上奈穂、王玉明、岩田敏夫
権利者: 佐賀大学、日清オイリオグループ
種類: 特許
番号: 第854253号
取得年月日: 2011.11.4
国内外の別: 国内

[その他]
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柳田晃良 (YANAGITA TERUYOSHI)
佐賀大学・農学部・教授
研究者番号: 00093980

(2) 研究分担者

永尾晃治 (NAGAO KOJI)
佐賀大学・農学部・准教授
研究者番号: 10336109

(3) 連携研究者

なし