

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 14 日現在

機関番号：12611

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23240104

研究課題名(和文) 食後高脂血症・高血糖をターゲットとした食品因子の新たな抗動脈硬化作用の解明

研究課題名(英文) Preventive effects of dietary polyphenols in atherosclerosis; a new approach targeting postprandial inflammation

研究代表者

近藤 和雄 (KONDO, Kazuo)

お茶の水女子大学・大学院人間文化創成科学研究科・教授

研究者番号：30153711

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 37,500,000円

研究成果の概要(和文)：健常成人を対象に、高脂質食、高糖質食を摂取させた試験において、血清脂質、血糖値の変動とともに、一過性の血管内皮機能の低下や、高感度CRP等の炎症指標の上昇が認められた。果実由来のポリフェノールを同時摂取させた場合、いくつかの指標において改善が認められた。培養細胞を用いて、脂肪酸やグルコース、LPS刺激下でポリフェノールを作用させた場合、炎症性サイトカイン等の発現が抑制され、NF- κ BやPKC経路の関与が示唆された。本研究より、食後の血糖や血清脂質の増加により惹起される炎症に関して、食品に含まれるポリフェノールが予防的に働く可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：We conducted the human clinical studies to evaluate postprandial inflammatory responses after fat or glucose intake in healthy subjects. The inflammatory responses and the attenuation of endothelium-dependent vasodilation were observed in postprandial state, which were partly improved by co-intake of fruit derived polyphenol. In cultured cell models, we confirmed the anti-inflammatory effects of polyphenols under the stimulation of fatty acid, glucose or LPS. These results suggest that polyphenols may contribute to improve postprandial inflammatory responses leading to atherosclerosis.

研究分野：脂質代謝学

キーワード：食後高脂血症 食後高血糖 動脈硬化 血管炎症

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化の発症・進展には、生活習慣の中でも特に食生活が大きく関わっている。これまでの研究により、脂質（特に飽和脂肪酸やコレステロール）や糖質（特にショ糖など）の過剰摂取が高脂血症や高血糖を引き起こし、動脈硬化のリスクを高めること、そしてLDLの酸化変性が動脈硬化進展の引き金となることが報告されてきた。

近年、食後高脂血症・高血糖と血管炎症の関連が指摘されつつあり、急激な血清脂質の上昇によって炎症マーカーの一つであるC反応蛋白（CRP）の増加や血管内皮機能障害が起こることや、血糖の急激な増減（グルコース・スパイク）は持続的な高血糖よりも血管炎症を惹起すること等が報告されている。動脈硬化は慢性炎症疾患であると言われていたことから、食後高脂血症ならびに食後高血糖状況下における血管炎症が、動脈硬化進展に及ぼす影響は非常に大きいと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、食後高脂血症・高血糖を改善する食品因子を探索し、脂質や糖質と同時に摂取することで、食後の血管炎症を抑制し、動脈硬化の進展を予防する新たな食生活スタイルの提案を目指した。

3. 研究の方法

高脂質食・高糖質食負荷後の血中パラメーターならびに組織における遺伝子発現の変動を明らかにすること、さらに食後高脂血症・高血糖を改善する食品因子を探索することを目的として、健常成人を対象にした摂取試験と、培養細胞を用いた検討を行った。

(1) 健常成人を対象にした脂肪もしくは糖負荷試験

負荷前、負荷後に採血を行い、血清脂質濃度、血糖値の変動を検討するとともに、炎症性指標や血管内皮機能の評価を行った。

(2) 培養細胞を用いた検討

ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）、ヒト肝がん細胞（HepG2）、マウスマクロファージ様細胞（RAW264）を用い、脂肪酸やグルコース、リポ多糖等の刺激を行い、mRNA、タンパク質発現の変動を幅広く検討した。

4. 研究成果

健常成人男性を対象に、マヨネーズ 30 g の脂肪負荷試験を行ったところ、血清脂質濃度の上昇に伴い、炎症反応の指標である高感度CRP値ならびに白血球数の増加が認められた。さらに血管内皮機能の指標である血流依存性血管拡張反応（FMD）の有意な低下も認められ、一過的な血管炎症が起こり得ることが明らかとなった。

高糖質負荷として、ブドウ糖 75 g 溶液の負荷を行い、血糖、インスリン濃度とともにGLP-1濃度の変動を測定した。ブドウ糖 75 g

溶液摂取後、白血球数の増加、sVCAM-1濃度の上昇が認められ、さらにFMDについても低下した。ブドウ糖 75 g 溶液とともに果実由来のポリフェノールを摂取させ、摂取 0, 0.5, 1, 2, 4 時間後に採血し、血糖、インスリン、GLP-1濃度に加えて、炎症マーカーである高感度CRP、白血球数、可溶性ICAM-1、VCAM-1濃度の測定を行なったところ、血糖値の上昇に伴い、0.5 時間後において総白血球数、sVCAM-1濃度の顕著な増加が認められた。さらに、ブドウ糖溶液単独摂取ではFMDの低下が見られたが、ポリフェノールの同時摂取により改善した。また、グルコース刺激下のマクロファージ様細胞において、果実由来ポリフェノールは活性酸素種産生、炎症性サイトカインならびにマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）のmRNA発現の上昇を抑制した。

健常成人において脂肪負荷・糖負荷試験を実施し、血管炎症が惹起されることが示されたため、それらに対して抑制作用を有するポリフェノールの探索と、作用機序の解明を目的に、培養細胞系での詳細な実験を行った。ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）に対して、グルコース刺激を行ったところ、活性酸素種産生の亢進、炎症性サイトカインの発現増加、単球接着の増加が認められ、いくつかのポリフェノールにより抑制された。これらの血管内皮炎症には、PKCの活性化が重要であると考えられた。

脂質代謝に重要な肝臓におけるポリフェノールの影響を検討するため、ヒト肝がん細胞（HepG2）を用いて、トリグリセリド、コレステロール蓄積を測定したところ、いくつかのポリフェノールを含む食品因子において抑制が認められ、SREBP、LXR等の制御因子に関与する可能性が示された。

また、動脈硬化進展に関与する炎症の中心的役割を担うマクロファージにおけるポリフェノールの影響を検討した。RAW264細胞にリポ多糖（LPS）刺激を行い、ポリフェノールを含む抽出物を作用させたところ、炎症性サイトカインや一酸化窒素産生の増加が抑制された。この作用にはNF-κB経路の活性化抑制が関与していることが示唆された。

本研究において、食後の血糖や血清脂質の増加により惹起される炎症に関して、食品に含まれるポリフェノールが予防的に働く可能性が示された。

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 12 件)

1. Saita E, Kondo K, Momiyama Y: Anti-inflammatory Diet for Atherosclerosis and Coronary Artery Disease: Antioxidant Foods. *Clinical Medicine Insights: Cardiology* (in press) (査読なし)

2. Nakayama S, Kishimoto Y, Saita E, Sugihara N, Toyozaki M, Taguchi C, Tani M, Kamiya T, Kondo K: Pine bark extract prevents LDL oxidation and regulates monocytic expression of antioxidant enzymes. *Nutr. Res.* 35: 56- 64, 2015 (査読あり) doi: 10.1016/j.nutres.2014.10.010
 3. Sakamoto Y, Naka A, Ohara N, Kondo K, Iida K. Daidzein regulates pro-inflammatory adipokines thereby improving obesity-related inflammation through PPAR γ . *Mol. Nutr. Food Res.* 58: 718-26, 2014 (査読あり) doi: 10.1002/mnfr.201300482.
 4. 潮田かおり、才田恵美、貴堂としみ、藤澤朋加、杉原規恵、田口千恵、岸本良美、近藤和雄: 柑橘類フラボノイドは HepG2 細胞における脂質蓄積を減少させる: *機能性食品と薬理栄養*, 7 : 421-428, 2013 (査読あり)
 5. 中水優見、岸本良美、才田恵美、杉原規恵、豊崎美紅、貴堂としみ、谷真理子、近藤和雄: ピーマンの LDL に対する抗酸化作用の検討: *機能性食品と薬理栄養*, 7 : 403-409, 2013 (査読あり)
 6. Kishimoto Y, Tani M, Kondo K: Pleiotropic preventive effects of dietary polyphenols in cardiovascular diseases: *Eur. J. Clin. Nutr.* 67: 532-535, 2013 (査読なし) doi: 10.1038/ejcn.2013.29.
 7. Iizuka A, Fumihiko Y, Amagaya S, Yasuda T, Iizuka M, Yamaguchi H, Nagumo S, Kondo K: Effect of Dai-Saiko-To (Da-Chai-Hu-Tang) on LDL-receptor gene expression in human hepatoma cell line (HepG2). *Am. J. Plant Sci.* 4: 454-9, 2013 (査読あり) DOI: 10.4236/ajps.2013.42A058
 8. Uto-Kondo H, Ayaori M, Kishimoto Y, Adachi T, Takiguchi S, Yakushiji E, Sasaki M, Komatsu T, Kondo K, Ikewaki K: Consumption of polyphenol-rich juar tea increases endothelium-bound extracellular superoxide dismutase levels in men with metabolic syndrome: link with LDL oxidizability. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 64: 407-14, 2013 (査読あり) doi: 10.3109/09637486.2012.759185.
 9. Toyozaki M, Osaka M, Kondo K, Yoshida M: High fat and high cholesterol diet induces DPP-IV activity in intestinal lymph. *J. Oleo Sci.* 62: 201-205, 2013 (査読あり)
 10. Iizuka M, Ayaori M, Uto-Kondo H, Yakushiji E, Takiguchi S, Nakaya K, Hisada T, Sasaki M, Komatsu T, Yogo M, Kishimoto Y, Kondo K, Ikewaki K: Astaxanthin enhances ATP-binding cassette transporter A1/G1 expressions and cholesterol efflux from macrophages. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 58: 96-104, 2012(査読あり)
 11. Saita E, Kishimoto Y, Tani M, Iizuka M, Toyozaki M, Sugihara N, Kondo K: Antioxidant activities of *Perilla frutescens* against low density lipoprotein oxidation in vitro and in human subjects : *J. Oleo Sci.* 61: 113-120, 2012 (査読あり)
 12. 杉原規恵、岸本良美、才田恵美、飯塚麻貴、豊崎美紅、神山真澄、谷真理子、近藤和雄: レッドビートの抗酸化作用に関する検討: *機能性食品と薬理栄養*, 6 : 249-254 : 2011 (査読あり)
- 〔学会発表〕(計 68 件)
1. 近藤和雄: 栄養因子と動脈硬化予防: 第 36 回日本臨床栄養学会総会・第 35 回日本臨床栄養協会総会・第 12 回大連合大会: 2014 年 10 月 4-5 日: JP タワー(東京都千代田区)
 2. 才田恵美、上條文夏、竹中沙織、杉原規恵、豊崎美紅、貴堂としみ、岸本良美、近藤和雄: シソの肝細胞における脂質代謝に及ぼす影響: 第 68 回日本栄養・食糧学会大会: 2014 年 5 月 30-6 月 1 日: 酪農学園大学(北海道江別市)
 3. 上條文夏、才田恵美、杉原規恵、竹中沙織、神山真澄、田口千恵、岸本良美、近藤和雄: カワラタケ菌糸体抽出物が肝細胞の脂質蓄積に及ぼす影響: 第 68 回日本栄養・食糧学会大会: 2014 年 5 月 30-6 月 1 日: 酪農学園大学(北海道江別市)
 4. 田中未央里、才田恵美、杉原規恵、上條文夏、竹中沙織、神谷智康、田口千恵、岸本良美、近藤和雄: ターミナリアベリリカ抽出物の抗酸化作用に関する検討: 第 68 回日本栄養・食糧学会大会: 2014 年 5 月 30-6 月 1 日: 酪農学園大学(北海道江別市)
 5. 竹中沙織、岸本良美、才田恵美、田口千恵、杉原規恵、上條文夏、田中未央里、近藤和雄: ゴボウの抗酸化作用ならびに肝細胞における脂質蓄積に及ぼす影響: 第 68 回日本栄養・食糧学会大会: 2014 年 5 月 30-6 月 1 日: 酪農学園大学(北海道江別市)
 6. 久留悠希、才田恵美、鈴木(杉原)規恵、上條文夏、新井英里、田口千恵、岸本良美、近藤和雄: LDL の酸化ならびに酸化 LDL による血管内皮傷害に対するアロニアベリリー抽出物の影響: 第 68 回日本栄養・食糧学会大会: 2014 年 5 月 30-6 月 1 日: 酪農学園大学(北海道江別市)
 7. 新井英里、才田恵美、杉原規恵、上條文夏、久留悠希、田口千恵、岸本良美、近藤和雄: インドキノ抽出物の LDL 酸化抑制能に関する検討: 第 68 回日本栄養・食糧学会大会: 2014 年 5 月 30-6 月 1 日: 酪農学園大学(北海道江別市)
 8. 近藤和雄: ポリフェノールと動脈硬化に関する最近の動向: 第 7 回日本ポリフェ

- ノール学会年次大会：2013年8月5日：東京農工大学（東京都府中市）（招待講演）
9. 近藤和雄：抗酸化食品の栄養学への臨床応用：第13回日本抗加齢医学会総会：2013年6月28-30日：パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
 10. 岸本良美、中水優見、才田恵美、杉原規恵、谷真理子、近藤和雄：ブドウ若芽ポリフェノールの血管内皮炎症抑制作用の検討：第67回日本栄養・食糧学会大会：2013年5月24-26日：名古屋大学（愛知県名古屋市）
 11. 田口千恵、福島洋一、杉原規恵、高橋仁也、豊崎美紅、才田恵美、岸本良美、近藤和雄：日本におけるポリフェノール摂取量に関する検討：第67回日本栄養・食糧学会大会：2013年5月24-26日：名古屋大学（愛知県名古屋市）
 12. 才田恵美、藤澤朋加、杉原規恵、豊崎美紅、貴堂としみ、岸本良美、近藤和雄：シソ抽出物の脂質合成に及ぼす影響：第67回日本栄養・食糧学会大会：2013年5月24-26日：名古屋大学（愛知県名古屋市）
 13. 豊崎美紅、大坂端子、吉田雅幸、近藤和雄：高脂肪・高コレステロール食による腸管リンパ液でのDPP- 発現の検討：第67回日本栄養・食糧学会大会：2013年5月24-26日：名古屋大学（愛知県名古屋市）
 14. 杉原規恵、岸本良美、才田恵美、豊崎美紅、小林誠、新納仁、提坂裕子、谷真理子、近藤和雄：緑茶カテキン摂取のLDL被酸化能ならびに血管内皮機能に及ぼす影響の検討：第67回日本栄養・食糧学会大会：2013年5月24-26日：名古屋大学（愛知県名古屋市）
 15. 板垣萌花、岸本良美、才田恵美、豊崎美紅、杉原規恵、福島洋一、谷真理子、近藤和雄：高グルコース状況下における血管内皮炎症に対するコーヒー由来ポリフェノールの影響：第67回日本栄養・食糧学会大会：2013年5月24-26日：名古屋大学（愛知県名古屋市）
 16. 中山志織、岸本良美、才田恵美、杉原規恵、福田詩織、貴堂としみ、神谷智康、谷真理子、近藤和雄：松樹皮抽出物の抗酸化酵素に及ぼす影響：第67回日本栄養・食糧学会大会：2013年5月24-26日：名古屋大学（愛知県名古屋市）
 17. 福田詩織、才田恵美、岸本良美、杉原規恵、板垣萌花、中山志織、藤澤朋加、関口喜則、近藤和雄：酸化LDL刺激下における血管内皮機能障害に及ぼすテアフラピン含有茶葉抽出物の影響：第67回日本栄養・食糧学会大会：2013年5月24-26日：名古屋大学（愛知県名古屋市）
 18. 藤澤朋加、杉原規恵、才田恵美、中山志織、北館健太郎、若命浩二、谷真理子、岸本良美、近藤和雄：ライチ果実由来ポリフェノールの脂質代謝に及ぼす影響：第67回日本栄養・食糧学会大会：2013年5月24-26日：名古屋大学（愛知県名古屋市）
 19. 上條文夏、才田恵美、杉原規恵、板垣萌花、福田詩織、神山真澄、岸本良美、近藤和雄：カワラタケ菌糸体抽出物のLDL被酸化能に及ぼす影響：第67回日本栄養・食糧学会大会：2013年5月24-26日：名古屋大学（愛知県名古屋市）
 20. 近藤和雄：ポリフェノールと動脈硬化：第49回植物化学シンポジウム：2012年11月15日：東京大学（東京都文京区）（招待講演）
 21. 岸本良美、谷真理子、才田恵美、杉原規恵、豊崎美紅、北館健太郎、若命浩二、近藤和雄：ブドウ糖負荷後の血管内皮機能に対する低分子化ライチポリフェノールの影響：第66回日本栄養・食糧学会大会：2012年5月18-20日：東北大学（宮城県仙台市）
 22. 才田恵美、岸本良美、杉原規恵、豊崎美紅、藤澤朋加、貴堂としみ、谷真理子、近藤和雄：シソのマクロファージ機能に及ぼす影響の検討：第66回日本栄養・食糧学会大会：2012年5月18-20日：東北大学（宮城県仙台市）
 23. 豊崎美紅、大坂端子、吉田雅幸、近藤和雄：高脂質食持続負荷が脂質吸収時免疫応答に与える影響：第66回日本栄養・食糧学会大会：2012年5月18-20日：東北大学（宮城県仙台市）
 24. 杉原規恵、田仲結子、岸本良美、才田恵美、飯塚麻貴、藤澤朋加、谷真理子、近藤和雄：赤米および黒米が高血糖状況下におけるマクロファージ機能に及ぼす影響：第66回日本栄養・食糧学会大会：2012年5月18-20日：東北大学（宮城県仙台市）
 25. 潮田かおり、才田恵美、岸本良美、杉原規恵、中水優見、板垣萌花、谷真理子、近藤和雄：血管内皮細胞における炎症反応に対する柑橘類フラボノイドの影響：第66回日本栄養・食糧学会大会：2012年5月18-20日：東北大学（宮城県仙台市）
 26. 中水優見、岸本良美、才田恵美、杉原規恵、潮田かおり、谷真理子、近藤和雄：ブドウ若芽ポリフェノールの血管内皮炎症に対する影響の検討：第66回日本

- 栄養・食糧学会大会：2012年5月18-20日：東北大学（宮城県仙台市）
27. 板垣萌花、岸本良美、才田恵美、杉原規恵、豊崎美紅、潮田かおり、中水優見、福島洋一、谷真理子、近藤和雄：コーヒーポリフェノールによる血管内皮炎症への影響：第66回日本栄養・食糧学会大会：2012年5月18-20日：東北大学（宮城県仙台市）
 28. 中山志織、岸本良美、才田恵美、杉原規恵、福田詩織、貴堂としみ、神谷智康、谷真理子、近藤和雄：松樹皮抽出物によるLDL被酸化能に及ぼす影響：第66回日本栄養・食糧学会大会：2012年5月18-20日：東北大学（宮城県仙台市）
 29. 藤澤朋加、杉原規恵、才田恵美、中山志織、北館健太郎、若命浩二、谷真理子、岸本良美、近藤和雄：グルコース刺激下におけるマクロファージの活性化に対するライチポリフェノールの影響：第66回日本栄養・食糧学会大会：2012年5月18-20日：東北大学（宮城県仙台市）
 30. 福田詩織、才田恵美、杉原規恵、潮田かおり、中水優見、関口喜則、谷真理子、岸本良美、近藤和雄：テアフラビン含有茶葉抽出物のLDLに対する抗酸化作用の検討：第66回日本栄養・食糧学会大会：2012年5月18-20日：東北大学（宮城県仙台市）
 31. 近藤和雄：ポリフェノールと健康：第65回日本栄養・食糧学会大会：2011年5月13-15日：お茶の水女子大学（東京都文京区）（招待講演）
 32. 岸本良美、谷真理子、才田恵美、豊崎美紅、杉原規恵、志賀楓子、田仲結子、升永えりか、北館健太郎、若命浩二、近藤和雄：LDL被酸化能ならびに血管内皮機能に対するライチ由来ポリフェノール摂取の影響：第65回日本栄養・食糧学会大会：2011年5月13-15日：お茶の水女子大学（東京都文京区）
 33. 才田恵美、岸本良美、升永えりか、飯塚麻貴、豊崎美紅、貴堂としみ、谷真理子、近藤和雄：シソの酸化LDL刺激下における血管内皮機能に及ぼす影響：第65回日本栄養・食糧学会大会：2011年5月13-15日：お茶の水女子大学（東京都文京区）
 34. 豊崎美紅、岸本良美、谷真理子、飯塚麻貴、才田恵美、杉原規恵、福島洋一、吉田雅幸、近藤和雄：コーヒーポリフェノールによる血管内皮への単球接着抑制作用：第65回日本栄養・食糧学会大会：2011年5月13-15日：お茶の水女子大学（東京都文京区）
 35. 杉原規恵、岸本良美、谷真理子、飯塚麻貴、才田恵美、志賀楓子、難波和美、園木浩文、小久保英利、関根一則、近藤和雄：高血糖刺激によるマクロファージの活性化に対する抗酸化ビタミンの影響：第65回日本栄養・食糧学会大会：2011年5月13-15日：お茶の水女子大学（東京都文京区）
 36. 田仲結子、谷真理子、才田恵美、岸本良美、杉原規恵、苑莎、近藤和雄：高血糖刺激による単球の活性化に対する赤米及び黒米の影響：第65回日本栄養・食糧学会大会：2011年5月13-15日：お茶の水女子大学（東京都文京区）
 37. 志賀楓子、岸本良美、才田恵美、杉原規恵、升永えりか、田仲結子、谷真理子、近藤和雄：高血糖状況下におけるLDL酸化ならびに血管炎症に対するイチゴの影響：第65回日本栄養・食糧学会大会：2011年5月13-15日：お茶の水女子大学（東京都文京区）
 38. 升永えりか、才田恵美、岸本良美、志賀楓子、貴堂としみ、吉田雅幸、谷真理子、近藤和雄：酸化LDLによる血管内皮傷害に及ぼすピスタチオの影響の検討：第65回日本栄養・食糧学会大会：2011年5月13-15日：お茶の水女子大学（東京都文京区）
- 〔その他〕
ホームページ等
<http://island.geocities.jp/kondolabocho/index.htm>
1
6. 研究組織
- (1)研究代表者
近藤和雄（KONDO, Kazuo）
お茶の水女子大学・大学院人間文化創成科学研究科・教授
研究者番号：30153711
 - (2)研究分担者
飯田 薫子（IIDA, Kaoruko）
お茶の水女子大学・大学院人間文化創成科学研究科・准教授
研究者番号：50375458
 - (3)連携研究者
谷真理子（TANI, Mariko）
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附研究部門准教授
研究者番号：90452028
- 岸本良美（KISHIMOTO, Yoshimi）
お茶の水女子大学・お茶大アカデミック・プロダクション・寄附研究部門准教授
研究者番号：70600477