

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 18 日現在

機関番号：21301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24580305

研究課題名(和文)ドコセン酸およびイコセン酸の高度利用技術の開発と栄養学的展開

研究課題名(英文)Effect of docosenoic acid and icosenoic acid on the type 2 diabetic mellitus and atopic dermatitis.

研究代表者

西川 正純(Nishikawa, Masazumi)

宮城大学・食産業学部・教授

研究者番号：90404839

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：サンマ油に特徴的に含まれる一価不飽和脂肪酸のドコセン酸、イコセン酸について、高度精製技術の開発と栄養学的意義を検討した。高度精製技術では、リパーゼ0FLを用いることでドコセン酸が27.3%、イコセン酸が10.1%、ドコサヘキサエン酸が25.3%、歩留り30%まで濃縮可能となった。また栄養学的意義において、ドコセン酸、イコセン酸は、アトピー性皮膚炎モデルのNC/Ngaマウスで擦過行動回数の減少、さらに2型糖尿病モデルのKkAyマウスで体重増加抑制作用並びにインスリン抵抗性の改善効果が認められた。本結果より、サンマ油の新たな栄養機能性油脂としての有用性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effect of docosenoic acid and icosenoic acid, the abundant monounsaturated fatty acids in the saury oil, on the type-2 diabetic mellitus and atopic dermatitis. Supplementation with docosenoic acid and icosenoic acid had reduced Atopic dermatitis like skin lesions and the frequency of scratching episodes in a time-dependent manner on atopic NC/Nga mice. Furthermore, docosenoic acid and icosenoic acid had reduced weight and insulin sensitivity had improved on the type-2 diabetic KK-Ay mice. From these results, it appears that docosenoic acid and icosenoic acid can contribute to the prevention of a lifestyle-related disease and the allergic disease.

研究分野：農学

キーワード：脂質 水産利用学 サンマ ドコセン酸 イコセン酸 2型糖尿病 アトピー性皮膚炎

1. 研究開始当初の背景

サンマの水揚げ量は毎年20万トンを超え、秋の代表的な味覚として国民の人気が高い。利用実態は生鮮・冷凍が多いが、加工品の生産量も年々増加しており、それに伴った加工残渣の有効利用が急務となっている。現在、サンマ加工残渣は他魚と同様、ミール製造の原料として利用され、副産物として生産されるサンマ油は、一価不飽和脂肪酸(モノエン酸)のドコセン酸やイコセン酸の脂肪酸組成が、比較的高含有であるが、機能性素材として利用されているn-3系高度不飽和脂肪酸のドコサヘキサエン酸(DHA)やエイコサペンタエン酸(EPA)の含量が低いことから、サンマ油はボイラー燃料や一部、安価な養魚用飼料油として使用されているにすぎない。

2. 研究の目的

本研究では、北海道から関東の太平洋近海で安定的に水揚げされる「サンマ」の加工残渣から得られる「サンマ油」の有効利用を最終目標に、特徴的に含まれるドコセン酸やイコセン酸、並びに、DHAやEPAの高度精製技術の開発を進めると共に、ドコセン酸やイコセン酸、さらにDHAやEPAを含めたサンマ油の総合的な栄養学的意義、特にアトピー性皮膚炎改善作用、抗糖尿病作用、抗肥満作用等を明らかにすることで、新たな栄養機能性脂肪酸の産業化を目指すものである。このことは同時に、サンマが単なる生鮮取引から脱却し、新たな高付加価値の商品として地域産業、特に水産業、水産加工業の活性化に寄与できる。

3. 研究の方法

(1)サンマ油中のドコセン酸、イコセン酸、DHA、EPAの高度精製技術の開発  
サンマ油グリセリド画分に多く含まれる一価不飽和脂肪酸のドコセン酸やイコセン酸、並びに機能性脂肪酸として有用なn-3系高度不飽和脂肪酸のDHAやEPAについて高度精製技術の開発を目的に、基質特異性の異なる4種類の食用リパーゼ、OFL(Candida cylindracea由来)、TL(Pseudomonas stutzeri由来)、DF(Rhizopus delemar由来)、QLM(Alcaligenes sp.由来)を用いて、酵素量(50、100、150、200(200、400、600、800各U/油1g)、反応時間(1、3、5、9、16、24、32、40各時間)、反応温度(20、25、30、37、45各 )等の条件を詳細に検討した。

(2)アトピー性皮膚炎に対する作用  
アトピー性皮膚炎誘導の5週齢NC/Ngaマウスをネガティブコントロール群、ポジティブコントロール群、ドコセン酸やイコセン酸のモノエン酸群、DHA・EPA群、モノエン酸+DHA・EPAの複合群の5群に分け、AIN 93G飼料を基本に脂質を全体の3.5%各脂質に置換し、7週間投与による比較試験を実施した。なお、アトピー性皮膚炎の誘導はコナヒョウダニの虫体成分(ピオスタAD軟膏)を用い、耳介部へ週2度で3週間、1匹あ

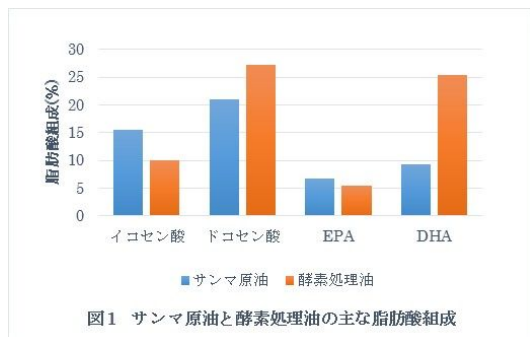
たり200gずつ塗布した。「痒み」の評価となる擦過行動は試験期間中1週間に1度、擦過行動定量化システム(SCLABA)により行動回数を測定した。試験終了後、脾臓や血液を採取し、ELISA法により血清中のIgE量、並びにTh2型のサイトカイン(IL-4)とTh1型のサイトカイン(IFN- )量の分析、さらに脾臓細胞初代培養によるIL-4とIFN- 産生量の分析を行った。またガスクロマトグラフ装置を用いて、飼料およびマウスの血清中の脂肪酸組成の分析を行い、アトピー性皮膚炎における免疫調節機能を検討した。

(3) 型糖尿病に対する作用

型糖尿病モデルのkkAyマウスを、コントロール群、ドコセン酸やイコセン酸のモノエン酸群、DHA・EPA群、モノエン酸+DHA・EPAの複合群の4群に分け、AIN 93G飼料を基本に脂質を全体の3.5%各脂質に置換し、4週間投与による比較試験を実施した。評価は、体重や組織重量の測定、血糖値測定、インスリン負荷試験、トリグリセリド濃度、HDLコレステロール濃度等の血液生化学的解析、ELISA法による血清中のサイトカインの濃度測定、リアルタイムPCR法による糖代謝、脂質代謝関連の遺伝子発現定量解析を行った。

4. 研究成果

(1)サンマ油中のドコセン酸、イコセン酸、DHA、EPAの高度精製技術の開発  
試験の結果、リパーゼOFLがサンマ油中のドコセン酸、イコセン酸の高度精製に有用であることが示された。産業スケールでの最適な条件としては、原料油1gに対しリパーゼ600Uを用い、反応温度30 で32時間が有用と考えられ、反応液から分子蒸留で得られたグリセリド画分においてドコセン酸含量は27.3%、イコセン酸含量は10.1%、DHA含量は25.3%まで濃縮可能となった(図1)。また、その時点での歩留りは約30%であった。本法はサンマ油中のドコセン酸の高度利用に有用な濃縮法であると共に、世界的に粉ミルクや機能性食品への利用が拡大しているDHAについても現行の原料であるマグロ製品レベルの含有量22%をクリアしたことから、精製サンマ油はDHA含有魚油としても産業的に十分利用可能なレベルに達したと考えられた。



(2) アトピー性皮膚炎に対する効果検討  
 NC/Nga マウスの擦過行動回数は、ポジティブコントロール群において、試験開始後から徐々に増加が認められた。DHA・EPA群、モノエン酸群、モノエン酸・DHA・EPA複合群においては2~4週目まで上昇したが、以降、ネガティブコントロール群と同程度まで減少した(図2)。病理組織観察では、アトピー性皮膚炎の誘発を行った全ての群で顆粒層の肥厚化、好酸球の増加が認められた。サイトカイン mRNA 発現量分析については、IL-4 及び INF- $\gamma$  がポジティブコントロール群と比較し、モノエン酸群、モノエン酸・DHA・EPA複合群において有意な減少が認められ、またDHA・EPA群においても減少傾向が示唆された。以上結果よりドコセン酸およびイコセン酸、並びにDHA、EPA等を含むサンマ油に、アトピー性皮膚炎に対する有用性が示唆された。

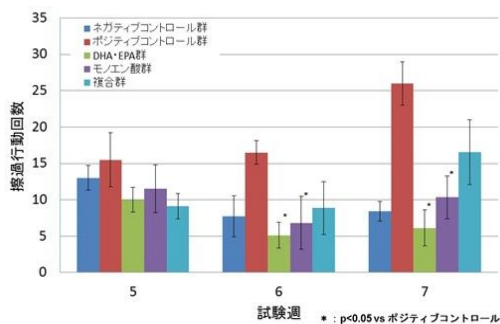


図2.モノエン酸のアトピー性皮膚炎擦過行動に及ぼす影響

### (3) 型糖尿病に対する作用

型糖尿病モデルのkkAy マウスにおいて、サンマ油由来のモノエン酸群並びに複合群はコントロール群に比べ4週目で有意に体重の増加抑制(図3) インスリン負荷試験による抵抗性の軽減効果が認められた(図4)。特にモノエン酸群においては、血清遊離脂肪酸の有意な減少並びにインスリン濃度の有意な増加も認められたことから、インスリンの分泌を促進による2型糖尿病の改善効果が示唆された。一方、脂質異常症に関わる血清中のコレステロール値、HDL-コレステロール値、中性脂肪値については各群間で著明な差は認められなかった。

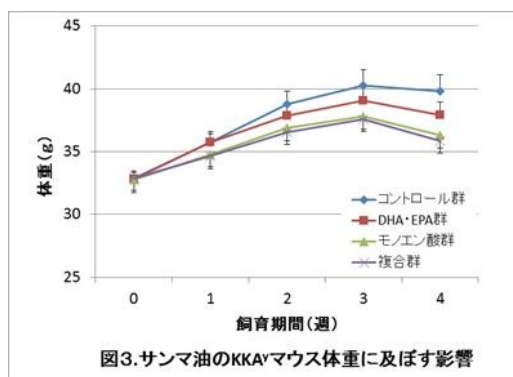


図3.サンマ油のKKAYマウス体重に及ぼす影響

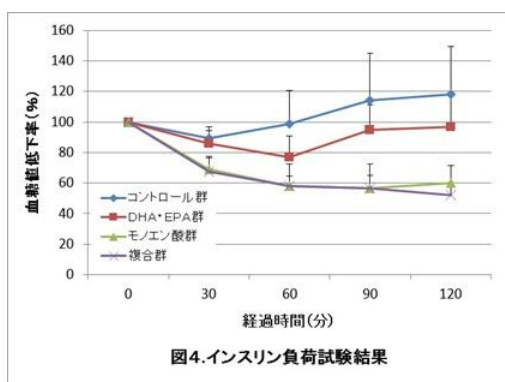


図4.インスリン負荷試験結果

### 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 6 件)

KEIJI MATSUBARA, SHUNZO MORII, MASAMI ABE, GOH NISHITANI, MASAZUMI NISHIKAWA, NOBUHIKO AKIYAMA and IAN G. GLEADALL, Early Feeding by Cultured Paralarvae of Octopus sinensis d'Orbigny 1841: Comparison of Survival, and Fatty Acid and Amino Acid Profiles, Using Two Species of Artemia, Asian Fisheries Science, 査読有, 29, 57-64, 2016

松本 祥幸、松永 博英、瀬戸加代子、北野 忠男、近藤 澄夫、西川 正純、血中トリグリセリド濃度が正常かまたは軽度上昇している日本人中高年者における精製魚油含有食品の血中トリグリセリド、血圧および認知機能に及ぼす効果 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験、薬理と治療、査読有、44、235-246、2016

Kijima N, Katumi N, Takasago T, Ikeda T, Shimoyamada M, Nishikawa M, Characterization of rice flour milled with water and effects of soaking conditions., Food Sci. Technol. Res., 査読有, 21, 771-778, 2015

青木茂太、仲川清隆、半澤康彦、松本俊介、阿久津光紹、君塚道史、下山田真、西川正純、宮澤陽夫、徐放性粉末魚油の調製、Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi、査読有、61、467-474、2014

Abe T, Kanemitsu Y, Nakasone M, Kawahata I, Yamakuni T, Nakajima A, Suzuki N, Nishikawa M, Hishinuma T, Tomioaka Y., SLC10A4 is a protease-activated transporter that transports bile acids., J. Biochem., 査読有, 154, 93-101, 2013

Komoda T, Nishikawa M, 6'-Hydroxyoxosorbicillinol, a New Lipoygenase Inhibitor and PGD2/LTB4



Release Suppressor from Penicillium sp., Biosci Biotechnol Biochem., 査読有, 76, 1404-1406, 2012  
〔学会発表〕(計 17 件)  
松本陽・畑中和成・滝浦佑輔・藤原健・大江康博・須能邦男・毛利哲・西川正純、宮城県石巻産水産物加工残渣から抽出したエキス成分に関する研究、平成 27 年度日本水産学会秋季大会、2015 年 9 月 23 日、東北大学(宮城県、仙台市)  
伊東親哉・佐々木美智子・倉島賢一郎・芝 頼彦・佐藤 実・山口敏康・中野俊樹・西川正純、電磁波を用いた水産物・加工品の迅速解凍法 7～電磁波解凍すり身によるかまぼこ製造～、平成 27 年度日本水産学会秋季大会、2015 年 9 月 23 日、東北大学(宮城県、仙台市)  
芝 頼彦・伊東親哉・佐々木美智子・倉島賢一郎・佐藤 実・山口敏康・中野俊樹・西川正純・横山雄彦、電磁波を用いた水産物・加工品の迅速解凍法 8～解凍法の安全性に関する研究～、平成 27 年度日本水産学会秋季大会、2015 年 9 月 23 日、東北大学(宮城県、仙台市)  
片山亜優・伊藤絹子・片山知史・西川正純、宮城県名取川汽水域における遡上期アユの食物移行、平成 27 年度日本水産学会秋季大会、2015 年 9 月 23 日、東北大学(宮城県、仙台市)  
滝浦佑輔・鈴木唯史見・菊地拓矢・毛利哲・西川正純、出雲浩行、佐々木一十郎、宮城県関上産アカガイのブランド再生支援、平成 26 年度公益社団法人日本水産学会秋季大会、2014 年 09 月 20 日、九州大学(福岡県、福岡市)  
菊地拓矢、滝浦佑輔、毛利哲、西川正純、谷田貝浩三、サメ心臓エキスの摂取によるラットの尿酸値降下作用、平成 26 年度公益社団法人日本水産学会秋季大会、2014 年 09 月 20 日、九州大学福岡県、福岡市)  
松本陽、毛利哲、西川正純、大森博行、大森行夫、汽水飼育ギンザケ「桜銀」の品質に関する研究、平成 26 年度公益社団法人日本水産学会秋季大会、2014 年 09 月 20 日、九州大学福岡県、福岡市)  
西川正純、魚油とサメ肝油の栄養機能、日本脂質栄養学会第 2 3 回大会、2014 年 08 月 29 日、東京国際交流館(東京都、中央区)  
西川正純、閉塞性動脈硬化症並びに高脂血症モデル動物に対するドコサヘキサエン酸の影響、第 10 回 必須脂肪酸と健康研究会、2014 年 8 月 1 日、サントリー研究センター(大阪府、三島郡島本町)  
西川正純、魚油の生産加工と栄養研究についての世界の潮流、第 6 8 回日本栄養・食糧学会、2014 年 5 月 30 日、酪農学園大学(北海道、江別市)  
菊地拓矢、中下貴史、君塚道史、西川正

純、不飽和脂肪酸が破骨細胞の分化に与える影響、第 6 8 回日本栄養・食糧学会、2014 年 5 月 30 日、酪農学園大学(北海道、江別市)

畑中和成、渡邊幸穂、鈴木唯史見、石田光晴、西川正純、出雲浩行、佐々木一十郎、宮城県関上産アカガイのブランド再生、平成 25 年度日本水産学会秋季大会、2013 年 9 月 20 日、三重大学(三重県、津市)

西川正純、丸山一輝、玉井忠和、本庄 功、昌子有、動脈閉塞性病態モデルに及ぼすドコサヘキサエン酸の影響、日本脂質栄養学会第 2 2 回大会、2013 年 9 月 6 日、高知県立大学(高知県、高知市)

西川正純、魚油の生理機能について：最新の話、第 4 6 回油脂・コレステロール研究会、2013 年 05 月 25 日、名古屋大学(愛知県、名古屋市)

佐々木隼哉、君塚道史、笠原紳、西川正純、押野明夫、酒井敬一、永嶋宏、ワカメ芽胞体の高温耐性に関する研究、平成 24 年度日本水産学会秋季大会、2012 年 9 月 15 日、水産大学校(山口県、下関市)  
青木茂太、仲川清隆、松本俊介、庄子真樹、君塚道史、下山田真、西川正純、宮澤陽夫、トランスグルタミナーゼ含有ゼラチンによる魚油の粉末化と粉末魚油の酸化安定性、日本食品科学工学会第 59 回大会、2012 年 10 月 13 日、岩手大学(岩手県、盛岡市)

青木茂太、仲川清隆、松本俊介、庄子真樹、西川正純、宮澤陽夫、トランスグルタミナーゼ含有ゼラチンによる魚油の粉末化、第 66 回 日本栄養・食糧学会大会、2012 年 05 月 17 日、東北大学(宮城県、仙台市)

〔図書〕(計 4 件)

西川正純、シーエムシー出版、日本食およびその素材の健康機能性開発、129-140、2016

西川正純、三輪宏子、南北社、東日本大震災復興研究 V 震災復興は東北をどう変えたか、103-121、2016

西川正純、技術情報協会、機能性食品表示への科学的なデータの取り方と表示出来る許容範囲、388-394、2015

西川正純、シーエムシー出版、食品機能性成分の吸収・代謝機構、159-166、2013

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.myu.ac.jp/teacher/syokusan-teacher/nishikaw>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西川 正純(NISHIKAWA MASAZUMI)

宮城大学・食産業学部・教授

研究者番号：90404839

(2)研究分担者

富岡 佳久 ( HISHINUMA TAKANORI )

東北大学・薬学研究科・教授

研究者番号：00282062