

令和元年6月11日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07729

研究課題名(和文) 自発運動と食品因子によるメタボリックシンドローム改善の相加・相乗効果に関する研究

研究課題名(英文) Effect on alleviation of metabolic syndrome by voluntary exercise and food factor

研究代表者

井上 奈穂 (Inoue, Nao)

山形大学・農学部・准教授

研究者番号：90510529

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：細胞培養実験によるスクリーニングにより、キノコAおよびBを選抜し、それらが脂質蓄積抑制作用を有する可能性が認められた。さらに、AとBの水溶性画分にACE阻害活性が認められた。そこで、AおよびBの熱水抽出物を作成し、食事誘発性肥満モデルマウスの肥満および高血圧に及ぼす影響について、飲水実験を行った。その結果、対照群と比較して、AおよびBを飲水した群で血圧低下作用が認められた。しかしながら、肥満改善は認められず、細胞実験での脂質蓄積抑制作用は動物実験では再現することができなかった。血圧低下作用発揮の一因として生体内の酸化ストレスの抑制が考えられたが、生体内でのACE阻害活性はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、生活習慣病の予防と改善に食品由来機能性成分を活用する試みが行われている。日常の食生活に機能性成分を取り入れることは有効な手段のひとつであるが、オートマチック化された現代人の運動不足も生活習慣病罹患患者増加の一因であり、食生活の改善だけでは限界がある。食生活の改善すなわち食事療法と運動不足の改善すなわち運動療法をストレスなく、バランス良く行うことが生活習慣病の予防と改善の第一歩につながると考えられる。

また、再現性の高い細胞培養によるスクリーニング系の構築は結果として実験動物利用数の低下に繋がり、現代の動物愛護の観点からも重要であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the effect of "water extract of mushroom A" and "water extract of mushroom B" on prevention of hypertension on diet-induced obesity mice. Results of drinking test of "water extract of mushroom A" and "water extract of mushroom B", blood pressure lowering effect was significantly observed compared with control group (drinking water). However, no improvement in obesity was observed, and the lipid accumulation inhibitory action in cell experiments could not be reproduced in vivo. Although the suppression of oxidative stress in vivo was considered as one of the causes of blood pressure lowering action, there was no ACE inhibitory activity in vivo.

研究分野：食品科学

キーワード：in vivo in vitro 食事療法 スクリーニング 生活習慣病 メタボリックシンドローム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、我が国ではライフスタイルの欧米化が広く浸透し、高脂肪食の日常的な摂取による過栄養状態、自動化された日常生活や車社会による運動不足などにより生活習慣病が急増している。生活習慣病はその名の通り、好ましくない生活習慣によって惹起される疾病であり、まずは生活習慣の改善によって、その予防・改善をはかるべきである。

過栄養や運動不足の状態になると、生体にとって過剰なエネルギーは脂肪として体内に蓄積され、この状態が一定レベルを超えたときに肥満あるいは肥満症として病的意義をもつ。さらに、肥満は高脂血症や糖尿病、高血圧といった他の生活習慣病を誘発し、メタボリックシンドロームへと進行していく。メタボリックシンドロームは内臓脂肪の過剰蓄積の判定を必須項目として、それに加えて脂質代謝異常、高血糖、高血圧のうち2つ以上を有することで診断される病態で、内臓脂肪型肥満の延長線上にある疾病概念である。メタボリックシンドロームは脳血管疾患や心血管疾患といった動脈硬化症の易発症状態につながることから、その基盤となる肥満の予防・改善が全ての病態の発症予防につながると考えられる。

近年、肥満を基盤とするメタボリックシンドロームの予防と改善に食品由来の機能性成分を活用する試みが広く行われている。確かに、過栄養状態と考えられる日常の食生活に機能性成分を取り入れることは有効な手段のひとつであるが、内臓脂肪蓄積をもたらす主要な原因には運動不足もあげられるため、食生活の改善だけでは限界がある。食生活の改善すなわち食事療法と運動不足の改善すなわち運動療法をストレスなく、バランス良く行うことがメタボリックシンドロームの予防と改善の第一歩につながると考えられる。

### 2. 研究の目的

肥満は脂質異常症や糖尿病、高血圧といった他の生活習慣病を誘発し、メタボリックシンドロームへと進行していく。このメタボリックシンドロームの予防と改善には、食生活の改善すなわち食事療法と運動不足の改善すなわち運動療法をストレスなく、バランス良く行うことが重要であると考えられる。そこで、本研究では自発運動による運動療法と食品由来の機能性成分を利用した食事療法の相加・相乗作用によるメタボリックシンドロームの効率的な予防・改善について評価を行う。

### 3. 研究の方法

本研究では、マウスの各器官由来の細胞を用いて、ポジティブ/ネガティブコントロールに対する各器官の応答性の違いを比較検討し、脂質代謝異常、炎症および酸化ストレスマーカーを改善する食品由来機能性成分のスクリーニングを行う。また、マウスを用いた自発運動評価系としてホイールケージ運動によるメタボリックシンドローム、特に肥満、脂質代謝異常に対する運動療法について検討する。同時に、エネルギー代謝測定装置を用いて、運動方法の違いによる基礎代謝量の変動について評価を行う。

スクリーニングによって同定された食品由来機能性成分の摂取による自発運動評価系での評価を行い、食事療法と運動療法の相互作用について検討する。

### 4. 研究成果

まず、培養細胞を用いた食品成分のスクリーニング系の構築を目指し、マウス由来の肝細胞、筋細胞、脂肪細胞を用いて、ポジティブ/ネガティブコントロールに対する各器官の応答性の違いを比較検討し、脂質代謝異常、炎症および酸化ストレスマーカーを改善する食品由来機能性成分のスクリーニングを行った。ポジティブ/ネガティブコントロールとして、「共役リノール酸 (CLA)」を用いた。これを用い、各種細胞の応答性について、細胞毒性および濃度依存性、細胞の Oil Red O 染色、細胞および培地中の各種脂質測定、細胞の遺伝子発現量解析、培地中の炎症マーカー測定の項目について評価を行い、スクリーニング系の確立を試みた。その結果、共役リノール酸は *in vivo* での現象を *in vitro* で発揮することが非常に困難であり、コントロールとして不適切であることがわかった。一方、今回、評価した「水溶性食品成分 A」、「キノコ A 熱水抽出物」、「キノコ B 熱水抽出物」はいずれの株細胞でも脂質低下作用および炎症抑制作用を発揮した。さらに、「キノコ A 熱水抽出物」、「キノコ B 熱水抽出物」においては ACE 阻害活性を有することが示された。そこで、これらについて培養細胞系での評価を行うと同時に、「キノコ A 熱水抽出物」、「キノコ B 熱水抽出物」が食事誘発性肥満モデル動物の血圧上昇に及ぼす影響について評価した。その結果、「キノコ A 熱水抽出物」、「キノコ B 熱水抽出物」ともに対照群と比較して飼育 4 週目での血圧上昇抑制作用が認められた。しかしながら、肥満に対する影響はいずれも認められなかった。今回発揮された血圧上昇抑制作用の一因として、生体の酸化ストレスの抑制が考えられたが、細胞試験で認められた要因とは明らかに異なっていたため、要因の解明までは至らなかった。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. Watanabe H, Nakano T, Saito R, Akasaka D, Saito K, Ogasawara H, Minashima T, Miyazawa K, Kanaya T, Takakura I, Inoue N, Ikeda I, Chen X, Miyake M, Kitazawa H, Shirakawa H, Sato K, Tahara K, Nagasawa Y, Rose MT, Ohwada S, Watanabe K, Aso H “ Serotonin

- Improves High Fat Diet Induced Obesity in Mice. ” PLoS One. 2016 Jan 14;11(1): e0147143. doi: 10.1371/journal.pone.0147143. eCollection 2016.
2. Harigae T, Nakagawa K, Miyazawa T, Inoue N, Kimura F, Ikeda I, Miyazawa T “Metabolic fate of poly-(lactic-co-glycolic acid)-based curcumin nanoparticles following oral administration. ” Int J Nanomedicine. 2016 Jun 28; 11:3009-22. doi: 10.2147/IJN.S107442. eCollection 2016.
  3. Ikeda I, Tamakuni K, Sakuma T, Ozawa R, Inoue N, Kishimoto Y “Resistant Maltodextrin Decreases Micellar Solubility of Lipids and Diffusion of Bile Salt Micelles and Suppresses Incorporation of Micellar Fatty Acids into Caco-2 Cells. ” J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2016; 62(5):335-340.

〔学会発表〕(計 9 件)

1. 井上奈穂、林中佳、池田郁男「EPA, DHA 含有高脂肪食は低脂肪食に比べ肝臓中性脂肪は減らす但腹腔内脂肪重量は増加させる」第 70 回日本栄養・食糧学会大会、2016 年
2. 井上奈穂「機能性脂質による病態発症改善機能に関する研究」日本油化学会第 55 回年会(招待講演) 2016 年
3. 井上奈穂、池田英介、池田郁男「マウスの食事誘発性熱産生に及ぼす魚油添加大豆油の影響」第 37 回日本肥満学会、2016 年
4. 井上奈穂「植物性機能性成分による病態発症改善機能に関する研究」日本農芸化学会 2017 年度大会(招待講演) 2017 年
5. Nao Inoue “Conjugated linoleic acid in metabolic syndrome” The Asian Conference on Oleo Science 2017 (招待講演)(国際学会) 2017 年
6. 井上奈穂「植物性機能性成分による病態発症改善機能に関する研究」2017 年度日本農芸化学会東北支部大会(招待講演) 2017 年
7. Nao Inoue “Future vision on applied microbiology and food nutrition” 2018 AOCs Annual Meeting (招待講演)(国際学会) 2017 年
8. Nao Inoue “Conjugated linoleic acid in metabolic syndrome” 日本油化学会第 57 回年会, JOCs-AOCs Joint Symposium, Health and Nutrition (招待講演) 2018 年
9. Nao Inoue “Inositol improves obesity-induced fatty liver and hepatic injury in obese, diabetic db/db mice” 3<sup>rd</sup> ISRGH 2018 in KYOTO (招待講演) 2018 年

〔図書〕(計 2 件)

1. 井上奈穂「食品機能性成分の吸収・代謝・作用機序」p.38-p.45、第 5 章 食品成分の相乗・相加・相殺作用(株式会社シーエムシー出版)2018 年
2. 長島直、井上奈穂「植物ステロール発酵物の皮下脂肪低減効果 -部分痩せ素材の開発は可能か-」p.49-p.52、FRAGRANCE JOURNAL 2019 年 3 月号(フレグランスジャーナル社)2019 年

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年：  
 国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 取得年：  
 国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。