

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24300256

研究課題名(和文)健康から発病に至る心理的・生理的变化および栄養代謝変化の解明

研究課題名(英文)Psychological, physiological and nutrition metabolic change from health to disease

研究代表者

武田 英二(TAKEDA, Eiji)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・非常勤講師

研究者番号：00144973

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,000,000円

研究成果の概要(和文)：食事の組み合わせと心理生理栄養代謝変化について検討した。グリセミックインデックス(GI)の異なるグルコース、白米、大麦摂取後の末梢白血球では、解糖系・酸化代謝関連の肝臓PPAR・脂肪組織PPAR遺伝子発現が著明に変化し、低GI食摂取で発現が増加してインスリン抵抗性は改善した。食事のエネルギー密度(ED)と食欲、満足感、満腹感との関係について検討した。野菜を含む低ED食は満足感、満腹感が強く、40歳代男性では米飯が多い低ED食で強い満足感が得られた。女性では米飯が少ない低ED食では、甘味摂取の願望が強かった。以上、健康を増進する食事の指標としてGIおよびEDの有用性が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：A dietary combination contributes to the development of metabolic disorders. (1) We observed the time course of gene expression changes in peripheral white blood cells to elucidate the metabolic changes in the postprandial state. Several genes involved in glycolysis and fatty acid -oxidation were markedly changed after the intake of glucose, white rice and rolled barley. Low glycemic index (GI) diet induced improvement of insulin resistance by accelerated beta-oxidation through increased expression of PPAR-alpha and gamma gene. (2)The effect of dietary energy density (ED) on appetite sensation was also examined. High vegetable content in the low-ED diet model provided sufficient fullness and satisfaction and increased rice content is more effective for satiety than increased meat content for adults aged around 40 years. Low rice intake in a low ED diet also caused a relative stimulation of sweetness desire in women. Thus, GI and ED in diet are useful indexes of health and disease.

研究分野：総合領域

キーワード：栄養代謝 グリセミック・インデックス エネルギー密度 満足感満腹感 オミクス解析

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 食事の効果は同時に摂取する栄養素および食品との組み合わせにより異なる。健康増進を図る食生活を提示するためには、食事のエネルギー(量)、バランス(質)、エネルギー密度、食品組み合わせと生体反応の関係を明らかにすることが重要である。

(2) 健康から疾患に至る過程としては、半健康状態、疾患発症の初期、さらに進行した時期に分けることができる。食生活と健康および疾患との関係を解明するためには、健康が疾患に至る栄養代謝変化と心理的・生理的反応としての嗜好性、満足感、満腹感との関係を解明することが重要である。

## 2. 研究の目的

(1) 食事は、複数の食品・栄養素を摂取することである。従来は単一の栄養素あるいは食品の効果が報告されてきたが、研究成果を食生活に活用するためには献立の生体反応に関する科学的エビデンスを検証する。

(2) 生体の恒常性保持におよぼす食品摂取の効果、複合的な食品成分の生体内での相互作用、食に対する嗜好性、満足度および満腹度などの心的・生理的欲求と遺伝子発現・代謝物との関係、および健康増進や疾患発症と栄養代謝反応との関係を解明する。

## 3. 研究の方法

(1) 健常成人に、食品の組み合わせやエネルギー密度が異なる6種類の食事摂取試験を行う。食前、食後の時間毎に、生化学的評価およびシステムズバイオロジー解析のための採血およびVAS試験を行う。VAS調査により、満腹度(Fullness)および満足度(Satiety)、食欲、味覚への欲求を調査する。

(2) 健常者、耐糖能障害者、2型糖尿病患者に血糖およびインスリン反応の異なる4種類のControl食、粘性食、ヨーグルト食、チーズ

食を摂取させ、血液生化学評価、トランスクリプトミクス解析やメタボローム解析、VASによる満腹度・空腹度調査を行う。

## 4. 研究成果

(1) 食品組み合わせと心理的・生理的反応の解明: エネルギー密度が異なる食事を6種類準備し健常者300人に摂取させて評価した。基本食のControlは米飯150g、主菜40g、野菜240g、エネルギー500kcal、ED0.75、PFC比は20:14:66、High meat(Hmeat)は、米飯を100gに減らし、代わりに主菜を80gに増やした。Medium fat Low vegetable(MfatLveg)は、主菜を脂身が含む部位に変え、野菜を1/3の80gに減らした。Low vegetable(Lveg)は、米飯・主菜量は同じで、野菜を1/3の80gに減らした。High fat(Hfat)は、主菜を脂身が含む部位と脂質を多く使う調理法に変え、油の付加によりエネルギーを増加させた。High fat Low vegetable(HfatLveg)は、Hfatから野菜量を1/3の80gにした。その結果、満腹度と満足度AUCは、野菜が多い低ED食が有意に高値を示した。

(2) 健康状態と栄養代謝機能との関係: 食後血糖値が異なる食事を5種類準備し健常者に摂取させて評価した。Glucose食(トレーランスG/エネルギー300kcal、糖質75g)、Control食(エネルギー455kcal、糖質87.5g、たんぱく質15.3g)、粘性食(エネルギー457kcal、糖質87.0g、たんぱく質15.1g)、ヨーグルト食(エネルギー445kcal、糖質87.0g、たんぱく質15.1g)、チーズ食(エネルギー509kcal、糖質87.0g、たんぱく質15.1g)を用いて試験を行った。食後血液のメタボロミクス解析の結果、粘性食では他の4食に比してピルビン酸は有意に高値を示した。乳酸は、チーズ食では食後45分まで上昇したが、食後60分において急激に低下し、食後90、120分において他の4食に比して有意に低値を示し、食後

240分においてコントロール食及びヨーグルト食に比して有意に低値を示した。

(3) 経口糖負荷試験による肥満者血清のメタボローム解析：肥満者において、インスリン抵抗性の有無による 75gOGTT 後の代謝物をメタボローム解析技術により評価した。正常群のバリン濃度は、OGTT 後 240 分まで徐々に低下したが、ロイシンとイソロイシン濃度は OGTT 後 120 分で最低値を示し、その後上昇した。インスリン抵抗性群のバリンとロイシン濃度は、正常群と同様の変化がみられたが、イソロイシン濃度は OGTT 後 240 分まで徐々に低下した。正常群とインスリン抵抗性群の OGTT 後 240 分の血清インスリン濃度と OGTT 後 120 分から 240 分への BCAA 濃度の増加量の間には有意な負の相関がみられた。また、空腹時のオルニチン濃度と HOMA-R の間には、正の相関がみられた。以上、75gOGTT 後の BCAA 濃度と尿素回路の代謝物の変動は、インスリン濃度とインスリン抵抗性の程度による影響を受けることが示された。

(4) エネルギー密度に着目した高い満腹度・満足度を得る単品野菜量の検討：菜や油使用量の違いによる異なった ED の献立と食後の満腹度・満足度との関係、肥満予防に有効な最低限の野菜量について健常成人女性 40 名、年齢  $22.3 \pm 0.2$  歳、BMI  $20.4 \pm 0.3$  kg/m<sup>2</sup> を対象として検討した。約 500kcal、米飯 150g の食事献立では、野菜量 200g 以上、ED1.1 以下の低 ED 食は、高い満腹度・満足度を維持するために有効と考えられた。

(5) Zucker fatty ラットの代謝におよぼすスクロースとリノール酸の組み合わせ食：異なる糖質 [パラチノース (P) またはスクロース (S)] と脂質 [オレイン酸 (O) またはリノール酸 (L)] を組み合わせた試験食 (P0, PL, S0, SL) を肥満モデル動物である Zucker

fatty (fa/fa) ラットに 4 週間投与して評価した。肝臓、脂肪組織および骨格筋において試験食の脂肪酸組成が反映されていた。つまり、O 摂取群 (P0 および S0) では O 酸が、L 摂取群 (PL および SL) では L 酸含量がそれぞれ有意に増加していた。また SL 群の骨格筋では、L 酸の代謝産物であるアラキドン酸が有意に増加していた。以上、S と L の組み合わせ食は、早期に骨格筋の脂質代謝異常ならびに脂肪酸組成の変化を引き起こし、Zucker fatty ラットの病態に影響することが示唆された。

(6) 満腹度および満足度が高い食事の探索：食前後の満腹度や満足度を指標として、年代ごとにエネルギー密度 (ED) に着目した嗜好性が高い組成の食事モデルを探索した。年代が高くなるほど、食後の満腹度・満足度の変化幅が小さくなる傾向を示した。各試験食を比較すると、すべての年代において、野菜の多い試験食で満腹度・満足度が高かった。年代ごとに、それぞれ ED 食に対する嗜好性に違いが見られた。特に 40 代は肉より、米飯が多い献立を好むことが示された。全ての年代において、野菜の摂取が満腹感・満足度に有効であることが示唆された。

(7) 脂質摂取の多い食習慣と嗜好との関係：脂質摂取量の異なる食習慣による嗜好性への影響を検討した。高脂質摂取群は低脂質摂取群に比して食後の「甘いものが食べたい」という欲求が高く、低 ED でたんぱく質量の多い食事摂取後は、脂質が多く野菜量の少ない食事に比して食欲が低いことが示された。

(8) グリセミック・インデックス (GI) 値の異なる食品摂取と白血球の遺伝子発現：DNA マイクロアレイ解析を用いて、GI 値の異なる食品摂取後の白血球遺伝子発現を評価検討した。解糖系や脂肪酸の酸化に關与する

pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4 (PDK4)・carnitine palmitoyltransferase 1A (liver) (CPT1A)・solute carrier family 25 (carnitine/ acylcarnitine translocase), member 20 (SLC25A20)遺伝子発現解析は、単回の試験食摂取により生じる代謝変化を評価することができる可能性が示されたが、GI値との相関は認められなかった。

(9) インスリン分泌の異なる食品による食後生体反応の評価：血糖やインスリン反応の異なる食品摂取が、食後の内因性代謝物に及ぼす影響をメタボロミクス解析により検討した。ピルビン酸は、粘性食では他の4食に比して有意に高値を示した。乳酸は、チーズ食では食後45分まで上昇したが、食後60分において急激に低下し、食後90、120分において他の4食に比して有意に低値を示し、食後240分においてコントロール食及びヨーグルト食に比して有意に低値を示した。クエン酸、アコニット酸、イソクエン酸は、コントロール食、チーズ食では摂取後に上昇し、コントロール食では食後240分において低下するが、チーズ食では食後240分において高値を維持した。分岐鎖アミノ酸のロイシン、イソロイシンは、グルコース食では空腹時に比して有意に低下した。食後のインスリン反応の異なる食品摂取により、血清中の代謝物質はインスリン分泌の影響を受けることが示された。

(10) OGTT 後肥満者血清のメタボローム解析：インスリン抵抗性の有無による75gOGTT後の代謝物の生体での変動についてメタボローム解析を行った。正常群のバリン濃度は、OGTT後240分まで徐々に低下したが、ロイシンとイソロイシン濃度はOGTT後120分で最低値を示し、その後上昇した。インスリン抵抗性群のバリンとロイシン濃度は、正常群と同様の変化がみられたが、イソロイシン濃度

はOGTT後240分まで徐々に低下した。正常群とインスリン抵抗性群のOGTT後240分の血清インスリン濃度とOGTT後120分から240分へのBCAA濃度の増加量の間には有意な負の相関がみられた。また、空腹時のオルニチン濃度とHOMA-Rの間には、正の相関がみられた。75gOGTT後のBCAA濃度と尿素回路代謝物の変動は、インスリン濃度とインスリン抵抗性の程度による影響を受けることが示唆された。

(11) インスリン感受性の違いによる75gOGTT後の血清中アミノ酸の変動：健常男性5名に対して75gOGTT後の血清を用いてメタボロミクス解析を行った。分岐鎖アミノ酸のバリン、イソロイシンは、肥満正常群、肥満インスリン抵抗性群(肥満抵抗性群)で有意に高値を示した。芳香族アミノ酸であるチロシン、ヒスチジンについても、肥満正常群、肥満抵抗性群が有意に高値を示した。血中での分岐鎖アミノ酸と芳香族アミノ酸の割合(%)は、イソロイシンでは肥満正常群、肥満抵抗性群が食後120分で健常群と比較して有意に高値を示したが、肥満正常群と肥満抵抗性群の間に有意な差は見られなかった。また、ロイシンは肥満抵抗性群が食後240分で肥満正常群と比較して有意に低値を示し、空腹時レベルに回復しにくいことが示された。トリプトファンは、肥満正常群と肥満抵抗性群の空腹時及び75gOGTT負荷後に、健常群に比較して有意に低値を示した。

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17件)

Sugihara K, Yamanaka-Okumura H(10名中2番目), Takeda E(10番目): Recovery of nutritional metabolism after liver transplantation. Nutrition 31(1): 105-110, 2015, 査読有, 25441593

Zhou B, Yamanaka-Okumura H, Seki S, Tatano H, Adachi C, Takeda E: What influences appetite more: eating approaches or cooking methods? J Med Invest 61(1-2): 118-125, 2014、査読有、24705757

Zhou B, Yamanaka-Okumura H, Adachi C, Kawakami Y, Katayama T, Takeda E: High-fat diet-related stimulation of sweetness desire is greater in women than in men despite high vegetable intake. Public Health Nutr 31: 1-10, 2014、査読有、25079560

Ohnami H, Amo K, Taketani Y, Sato K, Fukaya M, Uebanso T, Arai H, Koganei M, Sasaki H, Yamanaka-Okumura H, Yamamoto H, Takeda E: Dietary combination of sucrose and linoleic acid causes skeletal muscle metabolic abnormalities in Zucker fatty rats through specific modification of fatty acid composition. J Clin Biochem Nutr 55(1): 15-25, 2014、査読有、25147427

Kawakami Y, Yamanaka-Okumura H, Sakuma M, Mori Y, Adachi C, Matsumoto Y, Sato T, Yamamoto H, Taketani Y, Katayama T, Takeda E: Gene expression profiling in peripheral white blood cells in response to the intake of food with different glycemic index using a DNA microarray. J Nutrigenet Nutrigenomics. 6(3): 154-68, 2013、査読有、24008923

Zhou B, Yamanaka-Okumura H (8名中2番目), Takeda E (8番目): Age-related appetite variations of fullness and satisfaction with different dietary

energy densities in a large free-living sample of Japanese adults. J Acad Nutr Diet. 113(9): 1155-1164, 2013、査読有、23816438

Taniguchi-Fukatsu A, Yamanaka-Okumura H, Naniwa-Kuroki Y, Nishida Y, Yamamoto H, Taketani Y, Takeda E: Natto and viscous vegetables in a Japanese-style breakfast improved insulin sensitivity, lipid metabolism and oxidative stress in overweight subjects with impaired glucose tolerance. Bri J Nutr 107(8): 1184-1191, 2012、査読有、21899797

〔学会発表〕(計20件)

奥村仙示、他：低エネルギー密度の日本食摂取後における男女の嗜好性に対する違いの検討、第61回日本栄養改善学会学術総会、2014年8月21日 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

高瀬萌子、武田英二、他：健常者および肥満者に対する75gOGTT後のメタボローム解析プロファイル。第16回日本病態栄養学会年次学術集会。2013年1月13日、国立京都国際会館(京都府・京都市)

奥村仙示、他：エネルギー密度を指標とした低エネルギーで満腹度・満足度の高い昼食の検討。第16回日本病態栄養学会年次学術集会。2013年1月13日、国立京都国際会館(京都府・京都市)

シュウバイ、武田英二、他：エネルギーの異なる昼食接種後の満腹度・満足度に対する年齢の影響。第16回日本病態栄養学会年次学術集会。2013年1月13日、国立京都国際会館(京都府・京都市)

奥村仙示、他：高GIおよび低GI食品の血

清メタボロミクスに及ぼす影響. 第7回メタボロームシンポジウム. 2012年10月11日、慶應義塾大学鶴岡メタボロームキャンパス(山形県・鶴岡市)

武田英二: オーダーメイド臨床栄養管理. Nutrition Week 2012 第34回日本臨床栄養学会総会第33回日本臨床栄養協会総会第10回大連合大会. 2012年10月7日、都市センターホテル(東京都・千代田区)

Takeda E: Effects of food and Nutrient Combination on Metabolic Control 7th Food Science International Symposium - Natural Products Chemistry and Function. 2012年8月14日、Xinjiang West Holiday Hotel、ウルムチ(中国)、2012年

大南博和、武田英二、他: 肝臓の脂質代謝を制御する胎生期栄養環境. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 2012年5月18日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

〔図書〕(計10件)

武田英二、谷佳子、松村晃子: 認定NSTガイドブック 改訂第4版 5(8-12)、日本栄養学会編集、メディカルレビュー社、2014年

武田英二、杉原康平、中尾真理: 臨床栄養実践ガイド、14(22-35)、中外医学社 2014年

武田英二、大南博和、Wanjihia Violet、山本浩範: 小児内科 44(6) 2012年、株式会社東京医学社、3(822-824)

竹谷豊、山本浩範、奥村仙示: 40(3-42)、子どもの病気栄養管理・栄養指導ハンドブック、2012年、株式会社化学同人、

武田英二、奥村仙示、山本浩範、竹谷豊:

8(35-42)、機能性食品の作用と安全性百科、2012年、丸善出版株式会社

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

○取得状況(計 0件)

〔その他〕

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

武田 英二(TAKEDA, Eiji)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・非常勤講師

研究者番号: 00144973

### (2) 研究分担者

竹谷 豊(TAKETANI, Yutaka)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号: 30263825

山本 浩範(YAMAMOTO, Hironori)

仁愛大学・人間生活学部・准教授

研究者番号: 60314861

奥村 仙示(OKUMURA, Hisami)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教

研究者番号: 30322259

### (3) 連携研究者

なし