

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K02227

研究課題名(和文)新規n-3系多価不飽和脂肪酸含有食用植物油の生活習慣病に対する影響解析

研究課題名(英文) Analysis of the effects of novel n-3 polyunsaturated fatty acid-containing edible vegetable oils on lifestyle-related diseases

研究代表者

内藤 由紀子(Naito, Yukiko)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号：80426428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：脂肪源をS10に置換してob/obマウスに摂取させたところ、白色脂肪重量の減少、肝臓・白色脂肪のadiponectin mRNA発現には増強傾向が認められた。一方、S10をサプリメントとして高脂肪食と並行して摂取させた肥満モデルマウスでは、遺伝子発現レベルへの影響は認められたものの、体重や白色脂肪重量を変化させなかった。S10の作用はレプチン非依存的であること、脂肪源全体に対するS10の割合が低い場合はその作用は遺伝子発現レベルにとどまることが明らかとなった。S10の加熱耐性は、亜麻仁油およびエゴマ油よりも高いことがわかり、抗酸化能が高い 分画を含むトコフェロール総量が高いことが一因であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満モデルマウスにおいて、S10の摂取がその進展を抑制する効果が明らかとなったことから、食生活へのS10の活用は生活習慣病予防が期待できる。食生活に取り入れるためには扱いやすいかどうかは課題の一つとなるが、S10は加熱耐性が高いことが明らかとなったため、この課題をクリアできる可能性が高い。S10と同様に、 γ -リノレン酸が豊富な亜麻仁油やエゴマ油は、すでに消費者に周知され、身近な食材になってきているが、加熱調理に弱いというデメリットがあり、料理への利用が限定されていることから、S10を消費者の選択肢の一つに追加していけるよう、さらに、詳細な機能性解析を進める必要がある。

研究成果の概要(英文)：When the fat source was replaced by S10 and fed to ob/ob mice, a decrease in white fat weight and a tendency toward increased adiponectin mRNA expression in the liver and white fat were observed. On the other hand, in obese model mice that were fed S10 as a supplement in parallel with a high-fat diet, although an effect on gene expression levels was observed, there was no change in body weight or white fat weight. It was revealed that the action of S10 is leptin-independent, and that when the ratio of S10 to the total fat source is low, the effect is limited to the gene expression level. The heat resistance of S10 was found to be higher than that of linseed oil and perilla oil, and one of the reasons for this was the high total amount of tocopherol, including the delta fraction, which has high antioxidant activity.

研究分野：予防医学

キーワード：生活習慣病 n-3系多価不飽和脂肪酸 肥満 トコフェロール

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本の市場において比較的新しい食用植物油のサチャインチオイル (sacha inchi oil、SIO) は、*n-3*系多価不飽和脂肪酸 (*n-3*PUFA) の一種である。リノレン酸を豊富に含む (約 46%) ことから、健康維持に有益であるとして近年注目が集まっている。この原料のサチャインチ (実) は、原産地の南米において長年の食経験があるが、これを圧搾して得られる油である SIO の安全性および機能性に関する研究報告は世界的に見てもほとんどない (PubMed 検索で数件)。そこでわれわれは、これまでにラットを用いて SIO の 26 週間慢性毒性試験を実施し、SIO を摂取した正常動物において、顕著な有害性を示さないことをすでに確認している (未発表)。一方、*n-3*PUFA による心血管疾患等の生活習慣病の予防・進行抑制は SIO 摂取によって期待できるが、新しい植物油のためこの影響解析に関する報告はまだほとんどない。

以上のことから、現在、SIO 摂取が生活習慣病に与える影響については、安全性、機能性の両面とも明らかになっておらず、またその背景メカニズムも解明されていない。生活習慣病と言われる疾患には自覚症状が乏しいものが多いことから、疾患状態下で摂取しても安全であるか否かについて確認することは、機能性を解析する以上に重要である。今後、わが国で消費者が SIO を摂取する機会が増えることが予測される今、SIO の安全性・機能性に関する科学的根拠に基づく情報を収集することは意義があると考えられる。さらに本研究結果は、ヒトを対象とした臨床研究につなげ、一次予防を目的とした食生活の提案を目指すことも可能となり、将来、生活習慣病患者の減少や国民医療費削減が期待できる。

2. 研究の目的

新規 リノレン酸含有食用植物油である SIO が、生活習慣病の予防・進展抑制効果および安全性を有するか否かを明らかにすることを目的とし、本研究では生活習慣病モデル動物に SIO を摂取させ、疾患発症および進行に対する影響について薬理的および生化学的手法を用いて機能性・安全性解析を行った。また、トコフェロール含有量が多い SIO の品質の安定性についても調査した。

3. 研究の方法

(1) 肥満糖尿病モデルマウス (ob/ob マウス) の SIO 摂取の影響

雄性 ob/ob マウス (6 週齢) 12 匹を各群 6 匹の 2 群に分け、それぞれコントロール群および SIO 群とした。コントロール群には 7%大豆油含有無脂肪精製粉末飼料を、SIO 群には 7%SIO 含有無脂肪精製粉末飼料を 8 週間自由摂取させた。なお大豆油は、げっ歯類用通常飼料の脂肪源として使用されている油である。投与期間中、一般状態の観察を行い、体重および摂餌量を週 1 回の頻度で測定した。投与期間終了後、イソフルラン麻酔下で主要器官を摘出したのち重量を測定した。一部は肝臓および白色脂肪細胞組織は凍結保存し、RT-PCR 法を用いて mRNA 発現実験に使用した (*Adiponectin*, *PPAR α* , *PPAR γ* , *Acox1*, *Pex11a* and *HSD17b4*)。

(2) 高脂肪食誘導肥満モデルマウスの SIO 摂取の影響

雄性 C57BL/6J マウス (6 週齢) 16 匹を通常食群 4 匹、コントロール群 6 匹および SIO 群 6 匹に分け、それぞれ AIN93G、HFD-60 および 0.3%SIO 添加 HFD-60 を 8 週間自由摂取させた。投与期間中体重、摂餌量および摂水量を週 1 回の頻度で測定した。投与期間終了後、イソフルラン麻酔下で腹大静脈から採血して血清を得、ALT、AST および TG レベルを測定した。また、解剖時の体重および白色脂肪組織重量を測定した。肝臓を摘出し、mRNA (*srebf-1*, *acaca* および *fasn*) 発現解析に用いた (RT-PCR 法)。

(3) SIO の脂肪酸組成測定およびトコフェロール分画解析

脂肪酸組成は、SIO をメチル化したのち、ガスクロマトグラフ法により分析した。(1) の実験でコントロール群に投与した大豆油も同様の前処理をし、脂肪酸組成測定を行った。トコフェロール分画の分析は、-、-、- および -トコフェロールの標準溶液を用いて高速液体クロマトグラフ法で定性定量を行った。SIO の他に、*n-3* PUFA を多く含有する亜麻仁油およびエゴマ油についても測定した。

(4) SIO の抗酸化能測定

銅イオン還元法を測定原理とした市販の抗酸化能測定キットを用いた。比較対象として、亜麻仁油およびエゴマ油を用いた。また、トコフェロールの各分画 (、 、 および) の抗酸化能を測定した。

(5) 加熱耐性解析

180 度、0、1、3 および 5 日間加熱した SIO、亜麻仁油およびエゴマ油の酸価 (中和滴定法) およびマロンジアルデヒド量 (TBA 法) を衛生試験法に従って測定した。また、加熱 5 日の リノ

レン酸の定性分析を行った。

なお(1)および(2)の実験は、北里大学医療衛生学部動物実験委員会に承認され実施した(承認番号:衛・研19-15)。

4. 研究成果

(1) 肥満糖尿病モデルマウス (ob/ob マウス) の SIO 摂取の影響

投与期間中の体重および摂餌量に両群間に差は認められなかった。一方、投与期間終了時の SIO 群の白色脂肪重量は、コントロール群と比較して低値を示した。また、肝臓および白色脂肪組織の *adiponectin* mRNA 発現が増強した(コントロール群の発現量を 1 として、肝臓および白色脂肪組織でそれぞれ 2.92 および 3.14)。一方、肝臓の *PPAR γ* 、*PPAR α* 、*Acox1*、*Pex11a*、*HSD17b4* mRNA 発現量に群間差は認められなかった。

(2) 高脂肪食誘導肥満モデルマウスの SIO 摂取の影響

HFD-60 を摂取させた対照群の体重、相対白色脂肪組織重量、血清 ALT および AST レベルは、通常食群と比較して高値を示したことから、病態モデルを確認できた。しかし、対照群と比較して、SIO 群の体重および白色脂肪組織重量には差が認められなかった。一方、血清 AST および ALT レベルは、対照群と比較して低下傾向を示した。また SIO 群の肝 mRNA (*srebf-1*、*acaca* および *fasn*) 発現量は、対照群と比較して低い傾向を示した。以上の結果から、SIO の 8 週間摂取は、体重、白色脂肪重量の増加を抑制する作用はなかったが、TG 合成系に関わる遺伝子発現に影響を与えることが明らかとなった。

(3) SIO の脂肪酸組成測定およびトコフェロール分画解析

SIO に含有する脂肪酸は、 ω -リノレン酸が最も多く、次いでリノール酸、オレイン酸で、以下、パルミチン酸、ステアリン酸、イコセン酸の順番であった(図1)。

SIO の総トコフェロール量 (161.8 mg/100 g) は、亜麻仁油 (29.0 mg/100 g) およびエゴマ油 (40.8 mg/100 g) よりも多いことがわかった。また分画については、SIO には α および γ 、亜麻仁油には α のみ、エゴマ油には α および γ で構成されており、それぞれ異なることが明らかとなった。

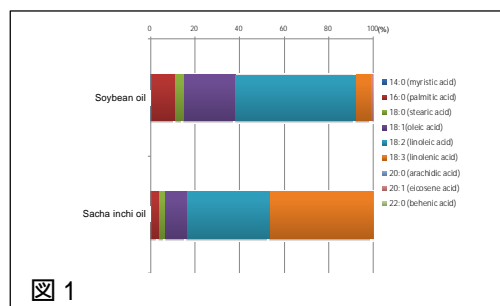


図 1

(4) SIO の抗酸化能測定

SIO の抗酸化力 (868 mM) は、対照の植物油と比較して、2 倍以上高かった(亜麻仁油で 413 mM、エゴマ油で 324 mM、図2)。またトコフェロールの各分画の抗酸化能は、高い順に (6.38 M)、(4.86 M)、(4.20 M)、(4.05 M) であった。

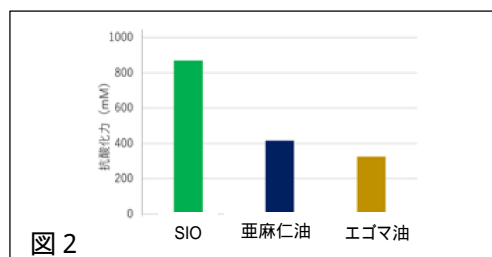


図 2

(5) SIO の加熱による劣化耐性解析

SIO および対照植物油の酸価およびマロンジアルデヒド量は、それぞれ加熱時間の増加に伴って増加したが、亜麻仁油やエゴマ油と比較して SIO の変化の割合は小さかった。また、加熱 5 日間の SIO の ω -リノレン酸の定性分析において含有することを確認した(図3)。

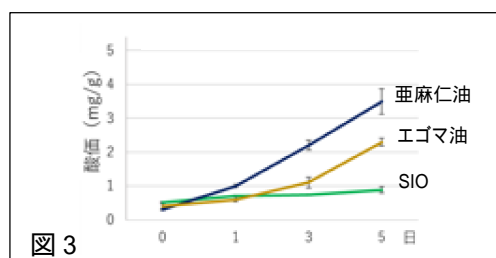


図 3

(6) 総括

摂取する脂肪源を全て SIO に置換して ob/ob マウスに 8 週間摂取させたところ、白色脂肪重量の減少、肝臓および白色脂肪組織の *adiponectin* mRNA 発現には増強傾向が認められた。一方、SIO をサプリメントの位置付けで高脂肪食と並行して 8 週間摂取させた肥満モデルマウスでは、遺伝子発現レベルへの影響は認められたものの、体重や白色脂肪重量を変化させることはなかった。SIO の作用はレプチン非依存的であることが明らかとなったが、脂肪源全体に対する SIO の割合が低い場合はその作用は遺伝子発現レベルにとどまることが明らかとなった。また、SIO の生活習慣病進展に対する詳細な影響解析のためには、病態モデル(レプチン欠損高脂肪食誘導か)、SIO の位置付け(脂肪源の置き換えかサプリメントか)等を考慮したさらなる研究が必要であると考えられる。

本研究では、高いトコフェロール含有量に基づく SIO の加熱耐性を確認することができた。特に、トコフェロール総量が高いだけでなく、抗酸化能が高い α -トコフェロール分画を含むこと

も加熱耐性が高い一因であることが示唆された。

亜麻仁油やエゴマ油は、 ω -リノレン酸が豊富であることが消費者に周知されてきており、身近な食材になってきているが、加熱調理に弱いというデメリットがあることから料理への利用が限定されている。一方 S10 は、加熱に対して強い性質を持つことが示唆された。

S10 は、亜麻仁油やエゴマ油とは異なる特徴を持つ ω -リノレン酸が豊富な食材であること、食生活に取り入れやすい性質を持つことが明らかとなったことから、S10 の生活習慣病進展抑制の機能性解析をさらに進める予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Baoyindugurong JH, Hou J, Ren YN, Li YW, Heshuote M, Hujijiletu, Ohara N, Naito Y, Tatematsu K	4. 巻 12
2. 論文標題 Lipase-catalyzed interesterification of Sunite sheep tail fat and flaxseed oil provides a fat having a unique fatty acid content and favorable physicochemical and nutritional properties	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Food Sciences and Nutrition	6. 最初と最後の頁 4443-4458
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/fsn3.4111	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishikawa M, Ohara N, Naito Y, Amma C, Saito Y, Tatematsu K, Baoyindugurong J, Miyazawa D, Hashimoto Y, Okuyama H	4. 巻 9
2. 論文標題 Dietary rapeseed (canola) oil suppresses testosterone production and increases plasma aldosterone level in stroke-prone spontaneous hypertensive rats (SHRSP)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Fundamental Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 7-16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2131/fts.9.7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishikawa M, Ohara N, Naito Y, Saito Y, Amma C, Tatematsu K, Baoyindugurong J, Miyazawa D, Hashimoto Y, Okuyama H	4. 巻 9
2. 論文標題 Rapeseed (canola) oil aggravates metabolic syndrome-like conditions in male but not in female stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Toxicology Reports	6. 最初と最後の頁 256-268
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.toxrep.202201.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 1件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 内藤由紀子
2. 発表標題 n-3系多価不飽和脂肪酸含有植物油の生活習慣病進展に対する影響研究
3. 学会等名 2022年食の栄養と健康に関する国際フォーラム（内モンゴル栄養学会、中国）（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内藤由紀子
2. 発表標題 アラキドン酸摂取の炎症性疾患モデルラットに対する影響解析
3. 学会等名 日本脂質栄養学会第30回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西川真衣、立松憲次郎、内藤由紀子、宮沢大介、包音都古栄金花、大原直樹、奥山治美
2. 発表標題 雄性脳卒中易発症高血圧自然発症ラットにおけるキャノーラ油毒性の標的器官
3. 学会等名 日本脂質栄養学会第30回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 包音都古栄金花、侯佳樂、馬麗燕、周華偉、姜晨旭、香川靖雄、大原直樹、内藤由紀子、立松憲次郎、奥山治美
2. 発表標題 羊尻尾脂摂取が自然発症高血圧ラットの寿命及び性ホルモンに与える影響
3. 学会等名 日本脂質栄養学会第30回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 茂木寿也、片桐裕史、大原直樹、内藤由紀子
2. 発表標題 グリーンナッツオイル摂取が高脂肪食誘導肥満マウスの脂質代謝に与える影響
3. 学会等名 第91回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内藤由紀子、大原直樹
2. 発表標題 サチャインチオイル摂取が生活習慣病進展に与える影響
3. 学会等名 脂質栄養学会第28回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 包音都古栄・金花、武燕燕、周華偉、錢坤、馮慧媛、張方蘇、香川靖雄、間陽子、奥山治美、大原直樹、内藤由紀子
2. 発表標題 羊尻尾脂や食用植物油摂取が自然発症高血圧ラットの血圧及び血清脂質に与える影響
3. 学会等名 脂質栄養学会第28回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川真衣、内藤由紀子、大原直樹、立松憲次郎、宮澤大介、奥山治美
2. 発表標題 カノーラ油毒性におけるレニン・アンギオテンシン系の関与と性差
3. 学会等名 脂質栄養学会第28回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内藤由紀子、茂木寿也、大原直樹
2. 発表標題 肥満・糖尿病モデルマウスにおけるサチャインチオイル摂取の生活習慣病進展への影響
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大原直樹、西川真衣、立松憲次郎、内藤由紀子、宮澤大介、奥山治美
2. 発表標題 The target of canola oil toxicity in SHRSP and mechanisms underlying the toxicity
3. 学会等名 日本薬理学会第93回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yukiko Naito, Hiroyuki Ohnishi, Naoki Ohara
2. 発表標題 Effects of sacha inchi oil intake on lifestyle-related diseases in mice
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoki Ohara, Mai Nishikawa, Risako Ninomiya, Yukiko Naito, Kenjiro Tatematsu, Toshiaki Saito, Daisuke Miyazawa, Yoko Hashimoto, Hiroyuki Ohnishi, Harumi Okuyama
2. 発表標題 Canola oil toxicity in SHRSP and its sex difference
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内藤由紀子・大西浩之
2. 発表標題 Effects of butyrate-producing probiotics administration on obesity progression in ob/ob mice
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大原直樹、西川真衣、内藤由紀子、立松憲次郎、宮澤大介、奥山治美
2. 発表標題 Canola oil toxicity in SHRSP -possible involvement of RAS -
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 草下航、内田雅捷、茂木寿也、片桐裕史、大原直樹、内藤由紀子
2. 発表標題 グリーンナッツオイルの抗酸化作用による加熱劣化抑制解析
3. 学会等名 脂質栄養学会第32回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tatematsu K, Baoyindugurong J, Kondo Y, Nishikawa M, Yoshiaki S, Naito Y, Ohara N.
2. 発表標題 Effect of Canola or soybean oil on the pathological conditions of spontaneously hypertensive rats stroke-prone (SHRSP)
3. 学会等名 14th Asian Congress of Nutrition (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内藤由紀子、草下航、茂木寿也、片桐裕史、大原直樹
2. 発表標題 n-3系多価不飽和脂肪酸含有植物油の加熱劣化抵抗性の評価
3. 学会等名 第94回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 廣末 トシ子、安達 修一、井部明広、下島優香子、内藤由紀子、平井昭彦、細貝祐太郎、堀江正一、松澤哲宏	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 272
3. 書名 食べ物と健康・食品と衛生 新食品衛生学要説 2023年版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大原 直樹 (Ohara Naoki) (20426422)	金城学院大学・薬学部・教授 (33905)	
研究分担者	大西 浩之 (Ohnishi Hiroyuki) (90523316)	大阪夕陽丘学園短期大学・食物栄養学科・准教授 (32607)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
中国	内蒙古農業大学		