

平成21年 5月29日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19580142

研究課題名（和文） 機能性脂質による生活習慣病の予防と改善に関する研究

研究課題名（英文） Prevention and alleviation of lifestyle-related diseases with functional lipids

研究代表者

柳田 晃良（TERUYOSHI YANAGITA）

佐賀大学・農学部・教授

研究者番号：00093980

研究成果の概要：

これまでの研究により、脂肪組織から分泌されるアディポサイトカインが、マルチプルリスクファクター症候群の主要病態である脂肪肝やインスリン抵抗性の発症と改善に深く関わっていることが明らかとなった。そこで本研究では、肥満・糖尿病モデル動物を用いた病態生理学的検討により食環境との関係性を評価した。その結果、特にアディポネクチンの血中濃度を食環境（食事性 insulin sensitizer であるドコサヘキサエン酸を構成脂質として含む海洋資源由来フォスファチジルコリンや大豆由来ホスファチジルイノシトール）で制御することがマルチプルリスクファクター症候群の発症予防・改善に有効であることが示された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
19年度	2,300,000	690,000	2,990,000
20年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：マルチプルリスクファクター症候群、食環境、アディポネクチン

1. 研究開始当初の背景

長年の生活習慣が原因となって発症する生活習慣病（高脂血症、動脈硬化、糖尿病、高血圧）は日本を含め先進国における死亡原因の半数以上を占め、人口の高齢化が急速に加速する中であって、今や医学領域のみならず社会経済的にも最も重要な課題となっている。この生活習慣病の原因ならびに発生病理に関しては、過食・運動不足などの生活習慣を基盤とした肥満、特に内臓脂肪の蓄積による発症危険度の増加が最も重要視されてい

る。その発症予防としては、日常摂取する食事への機能性成分の導入が最も有効であると考えられているが、中でも、食事脂肪の量や質が大きな影響を及ぼすことが知られている。

2. 研究の目的

近年、ジグリセリド（DG）・トリグリセリド（TG）・リン脂質（PL）といった脂質構造の違いや、それらの構成脂肪酸の構造の違いにより、栄養生理機能が大きく異なることが明

らかとなってきた。例えば、DGはTGに比べて、グリセロール骨格に結合した脂肪酸の数が一つ少ない脂質であるが、腸管からの吸収に影響を及ぼすことにより体脂肪低下作用を示すことが報告されている。またPLは、生体膜の主要な構成成分でもあり、脂質代謝の中心的な役割を示す肝臓の機能にTGとは異なった生理作用を示すことが明らかとなってきた。その他にも炭素鎖中の二重結合配置が共役型にシフトした共役脂肪酸は、抗癌作用、抗動脈硬化作用および抗肥満作用などが報告されているが、共役二重結合の数・位置・幾何配置の違いによっても生理活性が異なることが分かってきた。これらの脂質分子種や脂肪酸異性体は、天然に存在する動植物油・海産物・植物種子から見出されている。これらのことから、脂質構造の違いや構成脂肪酸の構造異性体の組み合わせによって、新規の栄養生理機能を持つ機能性脂質（脂質構造異性体）が存在するのではないかとの着想を得た。

3. 研究の方法

病態発症の危険因子及び抑制因子の両方向から、マルチプルリスクファクター疾患遺伝子の検索をモデル動物を用いた *in vivo* 実験により行った。

また初年度の研究結果から、脂肪組織から分泌されるアディポサイトカインの中でも、とくにアディポネクチンが、マルチプルリスクファクター症候群の主要病態である脂肪肝やインスリン抵抗性の発症と改善に深く関わっていることが明らかとなったため、肥満・糖尿病モデル Zucker ラットを用いた病態生理学的検討により食環境との関係性を評価した。

4. 研究成果

モデル動物を用いた *in vivo* 実験の結果、脂肪組織から分泌されるアディポネクチンが、マルチプルリスクファクター症候群の主要病態である脂肪肝やインスリン抵抗性の発症と改善に深く関わっていることが明らかとなった。そこで食事性 *insulin sensitizer* で、アディポネクチン産生を亢進するドコサヘキサエン酸を構成脂質として含む海洋資源由来フォスファチジルコリン (DHA-PC) を用いて、肥満モデル OLETF ラットを用いた病態生理学的検討を行った。特に脂質代謝脂質代謝の中心臓器である肝臓において、DHA-PC 摂取に対する OLETF ラットの応答を遺伝子発現変動で評価した。まず DHA-PC を摂取した OLETF ラットでは、内臓脂肪と肝臓脂質の蓄積が改善した (図 1)。その作用機序としては、血中のアディポネクチン濃度上昇により (図 2) 肝臓における脂質合成酵素活性及び遺伝子発現の抑制が認められ、ま

た脂肪酸分解系酵素活性及び遺伝子発現の亢進も認められた。それらの変動は転写因子のうち、脂質合成系を制御する SREBP1c および脂質分解系に關与する PPAR delta の発現変動を介していることが示唆された (図 3)。

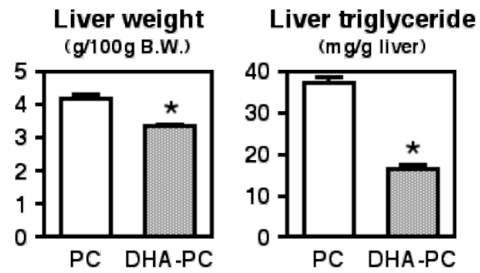


図 1. 肝重量および肝臓脂質濃度への DHA-PC 摂取の影響

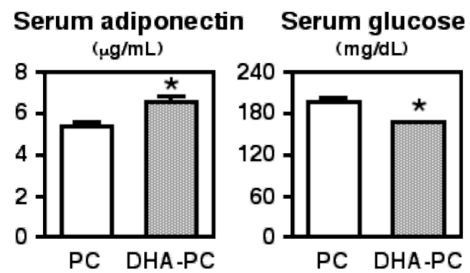


図 2. 血中アディポネクチン濃度および血糖値への DHA-PC 摂取の影響

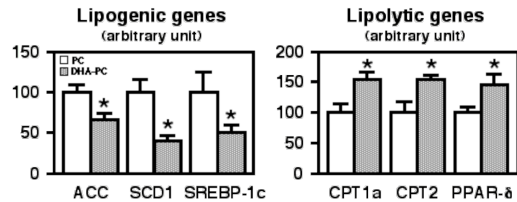


図 3. 肝臓遺伝子発現に及ぼす DHA-PC 摂取の影響

これまでの研究において、リン脂質の中でもマイナーなホスファチジルイノシトール (PI) の栄養生理機能に関する知見は少ない。そこで PI 摂取がマルチプルリスクファクター症候群発症に及ぼす影響を検討した。その結果、PI を摂取した Zucker ラットでは、肝臓肥大・肝臓脂質蓄積・血中肝機能マーカーの上昇・高インスリン血症が改善した (図 3)。

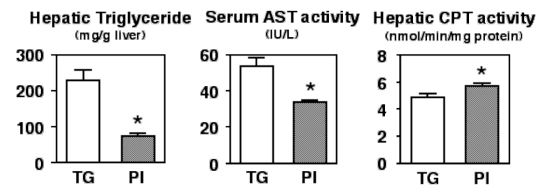


図 3. 脂肪肝、肝臓障害に及ぼす食事 PI の影響

その作用機序としては、血中のアディポネクチン濃度上昇により肝臓における脂肪酸分解系酵素活性の亢進、炎症性サイトカイン TNF- α および MCP-1 の発現抑制がもたらされたためと考えられた (図 4)。

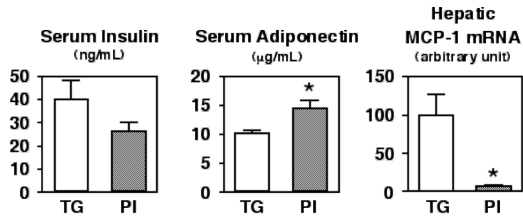


図 4. 血中インスリン、血中アディポネクチン、肝臓炎症性分子遺伝子発現に及ぼす食事 PI の影響

また血中および肝臓におけるコレステロール濃度の低下も認められ、その作用機序として糞中への胆汁酸排泄亢進が寄与していることが示唆された。

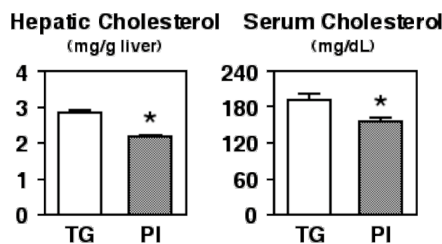


図 5. 肝臓および血中コレステロール濃度に及ぼす食事 PI の影響

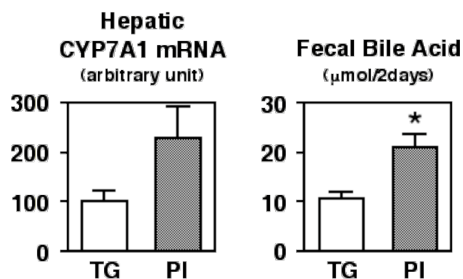


図 6. 肝臓コレステロール異化遺伝子発現および糞中胆汁酸量に及ぼす食事 PI の影響

以上のことから本研究により、アディポネクチンの血中濃度を食環境で制御することはマルチプルリスクファクター症候群の予防・改善に有効であることが示された。

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 6 件)

1. B. Shirouchi, K. Nagao, K. Furuya, N. Inoue, M. Inafuku, M. Nasu, K. Otsubo, S. Koga, H. Matsumoto, T. Yanagita, Effect of dietary phosphatidylinositol on cholesterol metabolism in Zucker (fa/fa) rats. *J. Oleo Sci.*, 58, 111-115, 2009. 査読有り
2. K. Nagao, N. Inoue, Y. Ujino, K. Higa, B. Shirouchi, Y.M. Wang, T. Yanagita, Effect of leptin infusion on insulin sensitivity and lipid metabolism in diet-induced lipodystrophy model mice. *Lipids in Health and Disease*, 7・8, 1-8, 2008. 査読有り
3. B. Shirouchi, K. Nagao, N. Inoue, K. Furuya, S. Koga, H. Matsumoto, T. Yanagita, Dietary phosphatidylinositol prevents the development of nonalcoholic fatty liver disease in Zucker (fa/fa) rats. *J. Agric. Food Chem.*, 56, 2375-2379, 2008. 査読有り
4. T. Yanagita, K. Nagao, Functional lipids and prevention of metabolic syndrome. *Asia Pac J. Clin. Nutr.*, 17, 181-191, 2008. 総説・査読無し
5. K. Nagao, T. Yanagita, Bioactive lipids in metabolic syndrome. 47, 127-146, 2008. 総説・査読無し
6. B. Shirouchi, K. Nagao, N. Inoue, T. Ohkubo, H. Hibino, T. Yanagita, Effect of dietary omega3 phosphatidylcholine on obesity-related disorders in obese Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 7170-7176, 2007. 査読有り

[学会発表] (計 2 件)

1. T. Yanagita, B. Shirouchi, K. Nagao, S. Koga, H. Matsumoto, K. Otsubo, Physiological function of phosphatidylinositol. 4th International symposium on biocatalysis and biotechnology, Taipei (Taiwan), November 2008.
2. T. Yanagita, K. Nagao, Food factors and the prevention of chronic diseases. 98th American oil chemist's society annual meeting & expo, Quebec (Canada), May 2007.

[図書] (計 2 件)

1. Huang Y.S., T. Yanagita, K. Nagao, K. Koba, *Fatty Acids in Foods and Their*

Health Implications III, CRC Press,
825-836, 2008.

2. T. Yanagita, K. Nagao, Biocatalysis and
Bioenerg, John Wiley & Sons, Inc.,
405-415, 2008.

[産業財産権]

○ 出願状況 (計 1 件)

名称：アディポネクチン上昇剤

発明者：柳田晃良、永尾晃治、古賀晋治、
松本英之

権利者：佐賀大学、旭化成ファーマ (株)

種類：特許出願

番号：2007-23797、PCT/JP2008/051629

出願年月日：2007/2/2、2008/2/1

国内外の別：国内、国際

○ 取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柳田 晃良 (TERUYOSHI YANAGITA)

佐賀大学・農学部・教授

研究者番号：00093980

(2) 研究分担者

永尾 晃治 (KOJI NAGAO)

佐賀大学・農学部・准教授

研究者番号：10336109

(3) 連携研究者