

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：37112

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2016

課題番号：24501027

研究課題名(和文) 機能性食品成分と医薬品併用摂取による薬効および病態に及ぼす影響に関する調査研究

研究課題名(英文) Study on medicinal effects or clinical condition by simultaneous intake of functional food ingredients and drugs

研究代表者

永田 純一 (Junichi, Nagata)

福岡工業大学・工学部・教授

研究者番号：70237527

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)：機能性食品と医薬品の併用あるいは機能性食品成分の病態に及ぼす影響について検討を行った。機能性食品成分と医薬品の併用による健康影響に関して、ACE阻害による降圧剤と血圧が高めの人を対象とした機能性成分であるサーディンペプチドとの併用摂取による血圧への影響を本態性高血圧ラットを用いて実験を行った。その結果、併用摂取による顕著な健康影響や疾病への影響は観察されなかった。また、糖尿病における中鎖脂肪酸摂取の影響について1型と2型糖尿病モデル動物を用いて病態へ及ぼす影響を調べた。その結果、1型糖尿病モデル動物ではリスク因子であるケトン体濃度の顕著な上昇を認めず、食用油脂と比較して延命効果を観察した。

研究成果の概要(英文)：We examine the influence on the medicinal effect or clinical condition of the simultaneous intake of functional food ingredients and drugs. First, we investigated the combination of antihypertensive drug and sardine peptide in spontaneously hypertensive rats. Because both of them have antihypertensive action by ACE inhibition. As a result, we could not find any alteration on the medicinal effect and clinical condition by the simultaneous intake of drug and functional food ingredients with similar mechanism of action. In addition, we examine the influence of medium-chain fatty acid on clinical condition in the type 1 and 2 diabetes animal models. Interestingly, in the type 1 animal models, we did not find the significant increase of blood ketone body and observed the survival advantage by the intake of medium-chain fatty acid compared with commercially available dietary oil.

研究分野：栄養化学

キーワード：健康と食生活 機能性食品 安心・安全な利用法

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の進行や生活習慣病罹患者の増加に伴い、食生活を通じた健康づくりに対する関心が高い。健康食品を利用するヒトの中には、医薬品と併用して摂取する場合が想定されるが、一部の健康食品には医薬品と類似の作用機序を有する食品がある。医薬品の効果あるいは疾病に及ぼす健康食品あるいは食品成分の影響や相互作用、健康影響に関してこれまでほとんど報告されていない。本研究では、生理学的根拠が示されている健康食品や機能性食品成分が医薬品服用者に及ぼす影響や疾病リスク因子に及ぼす影響について検討を行う。薬剤治療を必要とする生活習慣病罹患者における健康食品の安心・安全で適正な利用に関する評価を行うことを目的とした研究である。

2. 研究の目的

本研究は、健康食品の安心・安全、また適切な利用に関する基礎的な知見を得ることを目的として、利用頻度の高い機能性食品あるいは食品成分に着目し、医薬品との併用による相互作用や健康影響に対する評価を行う。特に、生活習慣病の主要なリスク因子である、血圧が高めの人を対象とした機能性成分と降圧剤の併用や脂質濃度の上昇抑制を健康表示した機能性成分と脂質異常症改善薬との併用によって生じる生理学的指標への影響と安全性の検証を行う。また、糖尿病の合併症でもあるケトアシドーシスに影響することが予測される機能性食品成分である中鎖脂肪酸を含む油脂の利用による病態への影響に関して検討を行った。これらは、いずれも「食の安全」を栄養学的あるいは生理学的観点から評価検討を行う研究であり、これまで本研究のような視点から食の安全に関する検討はほとんど行われていない。これら研究の遂行により、国民の健康の維持・増進及び健康食品の安全・安心な利用に寄与する情報が期待される。

本事業では、で薬剤（降圧剤）と機能性食品（血圧が高めの人を対象とした機能性食品素材：サーディンペプチド）の併用効果、

で類似の効果（脂質代謝や体脂肪低減に関する）を標榜する食品（中鎖脂肪酸を含むトリグリセリド（MCT）と コングリシニン）の併用効果、では生活習慣病罹患者における機能性食品の利用に関して、疾病リスクを高める食品の利用に関する研究（糖尿病と MCT の摂取）を行った。

3. 研究の方法

SHR ラットにおいて降圧剤（タナトリル:ACE）と機能性食品素材（サーディンペプチド:VY）の併用摂取に関する研究
雄 8 週齢の本態性高血圧ラット（SHR）に

12 週間 ACE and/or VY 食を与えた。実験期間中、体重、食餌摂取量および血圧を週に一回測定した。血圧は、Softron BP-98E（株式会社ソフトロン）を用いて Tail cuff 法にて収縮期と拡張期血圧を測定した。解剖を行い腹部大動脈より採血と臓器の採取を行った。血清と肝臓の生化学値は、市販酵素キットを用いて分析を行った。レニン-アンジオテンシン系における前駆体活性と生成物濃度も検討した。結果は、食品成分（VY）と医薬品（ACE）の効果について二元配置分散分析により因子の影響を調べ、因子の交互作用が認められた場合、Tukey-kramer HSD test によって群間の比較検定を行い、統計学的有意差は危険率が 5% 未満とした。

マウスにおける機能性食品素材（中鎖脂肪酸と コングリシニン）併用摂取の影響に関する研究

雄 7 週齢の C57BL/6 マウスに 7 週間実験食を与え実験を行った。DEXA を用いた体組成の測定後に解剖を行い、採血と肝臓を採取した。体組成は、2 強度 X 線吸収装置（Lunar PIXI mus2 densitometer (Lunar Corporation, WI, USA)）によって測定した。

血液中の中性脂肪（TG）、総コレステロール、ケトン体、アディポネクチン濃度の測定は市販キットで分析した。肝臓はクロロホルム-メタノール混液で抽出後、TG および総コレステロール濃度を測定した。

脂質代謝遺伝子の発現を調べるため TRIZol[®] 試薬 (Invitrogen) で総 RNA を調製し、これらを用いて逆転写キット（High Capacity cDNA Reverse Transcription kit (Applied Biosystems)）により cDNA を合成し、各遺伝子のプライマーおよび SYBR[®] Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) と反応させ、real-time PCR（Step One, Applied Biosystems）にて アクチンの発現量に対する各遺伝子 mRNA の発現量を調べた。

得られた結果は、平均値 ± 標準誤差で表し、油脂とタンパク質の食事因子による二元配置分散分析を行い、各因子の交互作用を認めた実験項目のみ各群間の比較を Turkey HSD テストで行った。危険率 5% 未満の場合を有意差とした。

糖尿病モデル動物における機能性食品素材（中鎖脂肪酸）摂取による健康影響に関する研究

(1) 1 型糖尿病モデル動物による MCT 摂取の疾病あるいは健康状態へ及ぼす影響

8 週齢 Wistar 系雄ラットを用い、無処置群 (n=5)、糖尿病 LCT 群 (n=7)、糖尿病 MCT 群 (n=5) の 3 群を設けた。その後、糖尿病群ラットに 50mg/kg のストレプトゾトシンを腹腔内投与

し、型糖尿病モデル動物を作成した。無処置群と糖尿病 LCT 群は大豆油を 20wt%含む実験食を、糖尿病 MCT 群は大豆油と MCT を 1:1 の割合で 20wt%含む実験食をそれぞれ 60 日間ラットに与えた。飼育期間中、体重および血糖値の計測を行った。血糖値の測定は、簡易型血糖値測定装置(アキュチェックアピバ、Roche)で測定を行い、飼育最終週には呼気分析を生体ガス質量分析装置(ARCO-2000, アルコシステム)にて行った。飼育期間中の生存率も観察した。飼育最終日 6 時間の絶食後解剖を行い、血液・肝臓を採取した。血漿中の血糖値、インスリン濃度、TG 濃度、ケトン体濃度および肝臓、腎機能指標値を市販キットにて測定した。肝臓中脂質濃度は抽出後、市販キットを用いて測定した。さらに、大腿部の筋肉の GLUT4 mRNA 発現量を real-time PCR で調べた。データは平均値 ± 標準誤差で示し、生存率はログランク検定、その他のデータは Tukey-Kramer 法による比較検定を行った。危険率 5%未満の場合を有意差とした。

(2) 2 型糖尿病モデル動物 (KK-Ay マウス) において MCT 摂取が疾病あるいは健康状態に及ぼす影響

5 週齢、雄の ddy マウスと 2 型糖尿病モデル動物 (KK-Ay マウス) に、20 wt%の大豆油を含む LCT 食と 20 wt%の大豆油 : MCT = 1 : 1 で含む MCT 食を 12 週間与えた。飼育期間中、体重と血糖値測定した。飼育 76 日目には、生体ガス質量分析用質量分析装置 (ARCO-2000, アルコシステム)にて体重 1 kg あたりのエネルギー消費量を求めた。飼育終了後、6 時間絶食させ解剖を行い、血液および分析に必要な臓器採取した。血漿中のグルコース、インスリン、ケトン体、AST、ALT、A/G、クレアチニン、尿素窒素、TG、コレステロール濃度は市販の酵素キットを用いて測定を行った。肝臓中脂質濃度は抽出後、市販キットを用いて測定した。また、肝臓、褐色脂肪組織および大腿部の筋肉を採取し、総 RNA を抽出後 cDNA の合成を行い、各遺伝子の mRNA 発現量を real-time PCR で調べた。

データは平均値 ± 標準誤差で示し、生存率はログランク検定、その他は二元配置分散分析を行い、各因子の交互作用を認めた実験項目のみ各群間の比較を Tukey-Kramer 法により検定した。危険率 5%未満を有意差とした。

4. 研究成果

SHR ラットにおいて降圧剤(タナトリル)と機能性食品素材(サーディンペプチド)の併用摂取実験の結果

実験食を与えた SHR ラットの体重増加量、食事摂取量と臓器重量に有意な差を認めなかった。またラットの肝臓あるいは腎機能指標

値は医薬品と機能性食品成分の併用による有意な健康影響を観察しなかった。

実験食を与えた SHR ラットの収縮期血圧は、降圧剤(ACE)のみを与えた SHR ラットの収縮期血圧と ACE に機能性食品成分 (VY) を添加した併用摂取群 SHR ラットの収縮期血圧はいずれも平常血圧の範囲で効果的に維持された。また、ACE 群と併用摂取群 (ACE+VY) の収縮期血圧に群間で有意な差を認めず、ほぼ同じ値で推移した。一方、対照群(通常食)あるいは機能性食品成分(VY)群の収縮期血圧は高い値で推移した。

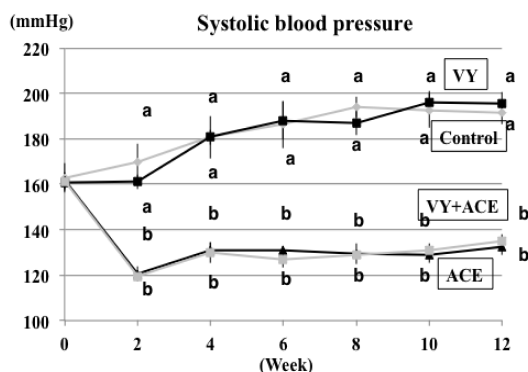


図 SHR ラットにおける収縮期血圧の推移

この様に、SHR ラットにおいて医薬品と機能性食品素材の併用摂取は過度な血圧低下を認めなかった。

レニン-アンジオテンシン転換酵素に及ぼす影響について、ACE を与えた SHR ラットのレニン活性は全ての群で最も低い値を示し、アンジオテンシン II 濃度は ACE 投与群および ACE+VY 群共に有意な影響を認めなかった。これらの結果から、類似の作用メカニズムを有する医薬品 (ACE) と機能性食品素材のサーディンペプチド (VY) の併用摂取は SHR ラットにおいて比較的安全的な食べ合わせと考えることができる。

体脂肪低減や脂質異常症改善を標榜する機能性食品素材 (中鎖脂肪酸と コングリシニン) 併用摂取実験の結果

8 週齢の雄 C57BL/6 マウスの終体重、肝臓重量に食事因子の影響は認められなかったが、食餌摂取量に有意な油脂の影響を認めた。また、体脂肪率は、食餌因子による有意な交互作用 ($P < 0.05$) を検出したが、各群間に有意な差を認めなかった。血清 TG と総コレステロール濃度、および肝臓コレステロール濃度に有意な油脂の影響 ($P < 0.05$) が認められたが、交互作用は認められなかった。糞中の酸性および中性ステロール排泄量は、中性ステロールの有意な交互作用 ($P < 0.05$) と油脂の効果 ($P < 0.05$) が検出された。特に、カゼインと MLCT の中性ステロール排泄量は他の群と比較して有意に高い値 ($P < 0.05$) を示した

(表 2-3)。糞中中性ステロール排泄量の亢進により血中や肝臓中のコレステロール濃度が低下したと考えられた。さらに、血中 -hydroxybutyrate 濃度も油脂による有意な効果 ($P<0.05$) が観察された。これらはいずれも油脂の影響を大きく受けていた。

脂質代謝に関連する遺伝子の発現量は、脂質代謝に関連する遺伝子の中で、酸化に関連する ACO に有意な交互作用 ($P<0.05$) が認められ、コングリシニンと LCT の組み合わせはカゼイン+LCT あるいは コングリシニン+MLCT の組み合わせと比較して有意に高い値 ($P<0.05$) を示した。ミトコンドリアの

酸化に関連する CPT1 mRNA 発現量が油脂とタンパク質共に有意な食事因子の影響 ($P<0.05$) を認めたが、交互作用は検出されなかった。他の遺伝子では、リン脂質やトリグリセリドの合成に關与する GPAT は有意な油脂の影響 ($P<0.05$) を観察し、コレステロール代謝の関連酵素では、CYP7A1 mRNA の発現がタンパク質の有意な影響 ($P<0.05$) を観察した。MLCT と -conglycinin の交互作用は限定的であり、機能性食品成分の併用摂取は必ずしも効果的に作用するとは考えにくい結果であった。本実験の結果から、類似の機能性を有する本研究に用いた食品成分の併用摂取は、健康影響などは認められないが、必ずしも相乗効果や相加効果が期待されるものではないことが示唆された。

糖尿病モデル動物における機能性食品素材 (中鎖脂肪酸) 摂取による健康影響に関する研究

(1)-1 1 型糖尿病モデル動物による MCT 摂取の疾病あるいは健康状態へ及ぼす影響

糖尿病群ラットの体重は、飼育開始直後より最終日まで無処置群と比較して有意に低い値 ($P<0.05$) で推移した。実験期間中の糖尿病群血糖値は、無処置群と比較し有意に高い値 ($P<0.05$) であった。糖尿病 MCT 群の生存率が 100%であったのに対して、糖尿病 LCT 群は 30%程度であった。

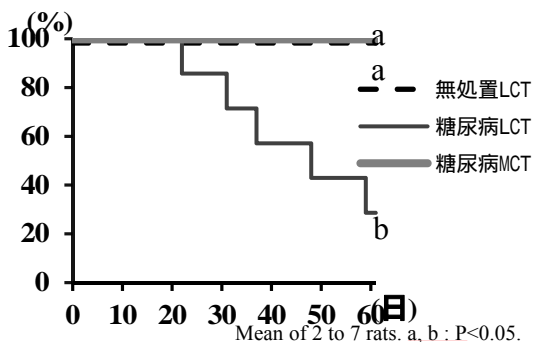


図 実験食を摂取した 1 型糖尿病モデル動物の生存率

呼気分析の結果、糖尿病群の 1 日当たりエネルギー消費量は、糖尿病 MCT 群の摂取エネルギー量と消費エネルギー量がほぼ等しい値に対し、糖尿病 LCT 群の消費エネルギー量は摂取エネルギー量を上回りエネルギー不足の傾向が観察された。

表 一日当たりのエネルギー消費量

	無処置 LCT 群	糖尿病 LCT 群	糖尿病 MCT 群
摂取エネルギー量 (kcal/day)	62.1 ± 3.72 a	41.7 ± 1.80 b	37.1 ± 1.90 b
消費エネルギー量 (kcal/day)	45.7 ± 1.02 a	45.9 ± 4.46 a	37.3 ± 1.59 b
エネルギー出納 (kcal/day)	16.4 ± 4.12 a	-4.22 ± 2.72 b	-0.24 ± 0.92 b

また、MCT 摂取による肝臓、腎機能指標値は他の群の値より有意に高い値 ($P<0.05$) を示した。これらの結果から、2 型糖尿病モデルラットの MCT 摂取は明確な疾病改善効果を示さないものの効果的なエネルギー消費と高い生存率に關与する可能性が示唆された。

また、糖代謝や脂質代謝関連遺伝子の mRNA 発現量を考え合わせると、MCT は 1 型糖尿病モデル動物の病態改善に積極的な關与するものではないことが示唆された。

(1)-2 2 型糖尿病モデル動物 (KK-Ay マウス) において MCT 摂取が疾病あるいは健康状態に及ぼす影響

飼育期間中の体重変化量は、全ての群で体重増加が確認されたが、飼育開始から終了まで全群間で動物種および油脂の影響は観察されなかった。飼育期間中の空腹時血糖値の推移は、油脂の影響は見られなかったが、動物種の影響が認められ、ddy マウスは KK-Ay マウスより低い値で推移し、血糖値の上昇は観察されなかった。

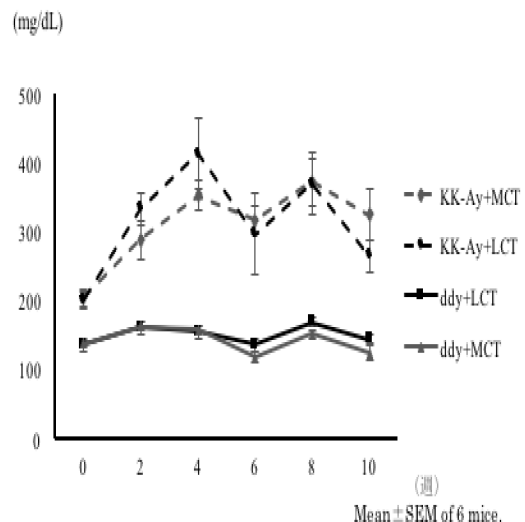


図 KK-Ay マウスの血糖値の推移

呼吸分析により求めた1日当たりのエネルギー消費量は、全群で糖が脂質よりエネルギー基質として利用されていることが確認された。しかし、糖尿病群間を比較すると、MCT群はLCT群と比較してエネルギー消費量全体に占める脂質の消費割合が高い傾向が観察された。

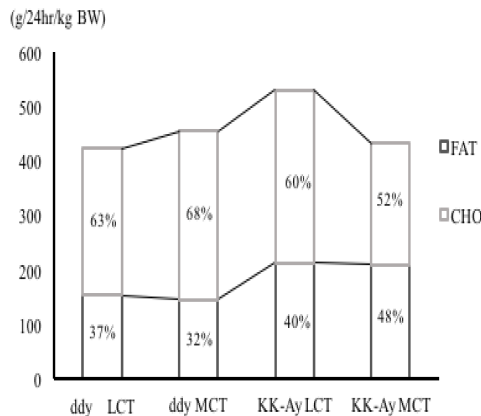


図 KK-Ay マウスの1日当たりエネルギー消費量

血液分析結果からKK-Ayマウスは両群ともddyマウスと比較して血漿グルコース濃度とインスリン濃度が高いことから、インスリン抵抗性の状態にあることが確認できた。また、MCT摂取による血中ケトン体濃度の上昇は見られなかった。肝機能、腎機能、脂質代謝指標値において動物種の影響は確認されたが、油脂の影響および交互作用は観察されなかった。

肝臓、骨格筋、褐色脂肪組織の遺伝子発現測定を測定した結果、酸化関連遺伝子であるCPT-1とPPARの遺伝子発現量は動物種および油脂の影響が認められなかった。TG合成関連遺伝子であるFASの発現量は油脂および交互作用は認められなかったが、動物種の影響が認められ、KK-Ayマウスはddyマウスより高い傾向が観察された。糖代謝に関連するGLUT4発現量も動物種、油脂の影響および交互作用は見られなかった。

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 0 件)

[学会発表](計 5 件)

Nagata J., Machino A., Medicinal effect and health impact assessment by the simultaneous intake of antihypertensive drugs and food component with hypotensive effect in spontaneous hypertensive rats (SHRs). 42th

UJNR Food and Agriculture Panel Meeting. 2013.12.10. (Tsukuba, Ibaraki Japan)

黒岩ちひろ、井上美咲、永田純一、島袋愛美、田丸静香、古場一哲：中鎖脂肪酸トリグリセリド摂取がストレプトゾトシン誘発型糖尿病モデルラットに及ぼす影響、第61回日本食品科学工学会、2014.8.28-30(福岡)

Nagata J., Kuroiwa C., Tamaru S., Koba K., Effects of medium chain triacylglycerol intake on pathological condition and energy bioavailability in type I and II diabetic animal models. 7th ISNFF 2014. 2014.10.14-17. (Istanbul, Turkey)

Kuroiwa C., Tamaru S., Koba K., Nagata J., Effects of medium chain triglycerides (MCT) intake on gene expression related to energy and lipid metabolism in streptozotocin (STZ)-induced type 1 diabetic rats. ACN 2015. 2015.5-14-18. (Yokohama, Japan)

黒岩ちひろ、石本有希、古場一哲、永田純一：トゲドコロ及び中鎖脂肪酸トリグリセリド摂取が2型糖尿病モデルKK-Ayマウスに及ぼす影響、平成27年度日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部および日本食品科学工学会西日本支部合同大会、2015.10.30-31(沖縄)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永田純一(NAGATA, Jun-ichi)
福岡工業大学・工学部・教授

研究者番号：70237527

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者
古場 一哲 (KOBA, Kazunori)