# 第15回 機能油脂懇話会

主　催：機能油脂懇話会
会　頭：矢 作　直 也（自治医科大学）
会　長：長 田　恭 一（明治大学）
協　賛：日清オイリオグループ株式会社

# 第 15 回　機能油脂懇話会

**≪講演会≫**

**日　時**：2025 年 11 月 1 日（土）13 時～17 時 40 分

**場　所**：明治大学駿河台キャンパス　グローバルフロント 1 階 グローバルホール

〒101-8301　東京都千代田区神田駿河台 1-1

**≪懇親会≫**

**日　時**：2025 年 1 1 月 1 日（土）18 時～19 時 45 分

**場　所**：明治大学紫紺館椿山荘ラウンジ明治（6 階）

〒101-0052　東京都千代田区神田小川町 3-22-14

プログラム

◇ 開会の辞　（13:00～13:10）
第15回 会頭：矢作 直也　（自治医科大学　内科学講座　教授）

◇ シンポジウム: 個人差を理解する ～酸化脂質、腸内細菌、プレシジョン栄養～
座長：仲川 清隆　（東北大学　大学院農学研究科　教授）
菅原 達也　（京都大学　大学院農学研究科　教授）

シンポジウム１　（13:10～13:50）
酸化脂質を"嗅ぎ"取るテクノロジー
演者：杉浦 悠毅　（京都大学大学院医学研究科附属　がん免疫総合研究センター　マルチオミクスプラットフォーム　特定准教授）

シンポジウム２　（13:50～14:30）
腸内細菌叢の個人差－食品成分の代謝や機能性脂肪酸の産生との関わりを中心に－
演者：細見 晃司　（大阪公立大学　獣医学研究科獣医感染症学教室　准教授）

シンポジウム３　（14:30～15:10）
ヒトにおける食後の糖・脂質代謝の個人差要因 －体内時計と腸内細菌に着目して－
演者：高橋 将記　（東京科学大学　リベラルアーツ研究教育院　准教授）

シンポジウム４　（15:10～15:50）
時間栄養学を活用したデータ駆動型個別化栄養－プレシジョン栄養学－の展開
演者：小田 裕昭　（名古屋文理大学　健康生活学部健康栄養学科　教授）

◇ 小休憩　（15:50～16:05）

◇ 一般演題
座長：細川 雅史　（北海道大学　大学院水産科学研究院　教授）
池田 郁男　（東北大学 名誉教授）
城内 文吾　（長崎県立大学　看護栄養学部　教授）

一般演題１　（16:05～16:18）
ホスファチジルイノシトール（PI）と構成極性基myo-イノシトールの脂質代謝改善作用の比較：PI分子の機能解明
○岩崎栞里[1]、城内文吾[1,2]
[1]長崎県大院・人間健康・栄養、[2]長崎県大・看護栄養・栄養健康

一般演題２　（16:18～16:31）

causal SNV探索を通じたApoA1遺伝子の新たな発現調節機構の解明

○會田雄一[1,2]、武内謙憲[1]、升田紫[1]、Mehrazad Saber Zahra[1]、Samia Karkoutly[1]、陶都罕[1,2]、葉琛[1,2]、Tsolmon Mendsaikhan[1]、犀川理加[1]、近藤泰之[1]、村山友樹[2,3]、志鎌明人[2,3]、松坂賢[3]、島野仁[3]、川上康[3]、矢作直也[1,2,3]

[1]自治医科大学内科学講座内分泌代謝学部門、[2]筑波大学医学医療系ニュートリゲノミクスリサーチグループ、[3]筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科

一般演題３　（16:31～16:44）

マウスにおける食事由来酸化stigmasterolの移行・蓄積性

○小原唯[1]、長田恭一[2]

[1]明治大学大学院農学研究科、[2]明治大学農学部

一般演題４　（16:44～16:57）

共役脂肪酸による抗腫瘍作用の新たな分子機構

○平田 祐介、松沢 厚

東北大・院薬・衛生化学

一般演題５　（16:57～17:10）

２－モノラウリン酸によるレプチン感受性の向上と抗肥満作用

○山﨑優紀子[1]、金子賢太朗[2]

[1]明治大学大学院農学研究科、[2]明治大学農学部

一般演題６　（17:10～17:23）

ヒト糞便中に存在する脂質とその酸化物の分析

○辻野祥伍[1]、青柳寛司[1]、加藤俊治[2]、仲川清隆[2]

[1]日清オイリオグループ株式会社、[2]東北大院農

◇ 表彰、閉会の辞　（17:25～17:35）

長田 恭一　（機能油脂懇話会会長、明治大学　農学部　教授）

◇ 次期会頭挨拶　（17:35～17:40）

◇ 閉会　（17:40）

# 酸化脂質を"嗅ぎ"取るテクノロジー
# Technology to ‘smell’ oxidized lipids

○杉浦悠毅、松岡悠太
○Yuki Sugiura and Yuta Matsuoka
京都大学大学院 医学研究科附属がん免疫総合研究センター
Center for Cancer Immunotherapy and Immunobiology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

呼気には 1000 種類以上の揮発性有機化合物（volatile organic compounds: VOCs）が含まれ、体内代謝の変化を非侵襲的に反映する。中でも脂質過酸化反応に由来する揮発性酸化脂質（volatile oxidized lipids: VOLs）は、酸化ストレスや細胞膜障害を示す重要な指標であり、鉄依存的細胞死フェロトーシスに密接に関係している。しかし、フェロトーシス特異的な VOLs の正体や、その生体レベルでの動態は不明であった。本研究では、独自に開発した質量分析技術「oxidative volatolomics」により、フェロトーシス進行時に細胞から放出される揮発性分子を網羅的に解析した。その結果、鉄誘導性脂質酸化に伴って生成する 1-octen-3-ol および 2-pentylfuran の 2 分子を同定した。これらは血液や金属の「鉄の匂い」の由来として知られる分子であり、フェロトーシスにより細胞外へ放出されることが明らかとなった。マウス肝障害モデルでは、肝臓および呼気中でこれら分子の増加が確認され、フェロトーシスの進行度と対応した。さらに、健常者、代謝異常関連脂肪性肝疾患（MASLD）患者、肝硬変患者の呼気を比較した臨床解析では、患者群においてこれらの分子が有意に増加し、特に 2-pentylfuran は肝線維化マーカーおよび酸化脂質量と強く相関した。

これらの結果は、呼気中の揮発性酸化脂質が肝臓の酸化ストレスやフェロトーシスを反映することを示しており、従来の肝生検に代わる非侵襲的診断手法としての可能性を示唆する。呼気によるリアルタイムな酸化ストレスモニタリングは、MASLD をはじめとする慢性肝疾患の早期発見や進行度評価に有用な新しい診断技術として期待される。

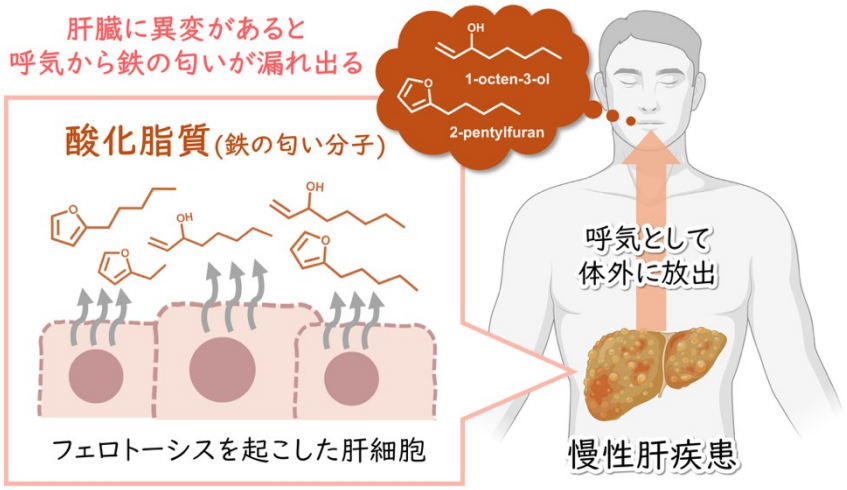


図: 本研究成果の概略図

Matsuoka Y. *et al.*, *Redox Biology*, 2025.

## 学歴

- **2010 年 3 月**：東京工業大学大学院 生命理工学研究科 博士課程修了（工学博士）

---

## 職歴

- **2010 年 4 月**：日本学術振興会 特別研究員（PD）
- **2011 年 4 月**：科学技術振興機構（JST）さきがけ 専任研究員
- **2011 年 4 月**：慶應義塾大学 医学部 医化学教室 特任講師
- **2014 年 4 月**：慶應義塾大学 医学部 医化学教室 専任講師
- **2014 年 4 月**：科学技術振興機構（JST）さきがけ 専任研究員
- **2022 年 4 月**：京都大学大学院 医学研究科 がん免疫総合研究センター 特定准教授

---

## 賞罰（受賞歴）

- **2008 年**：日本質量分析学会 トラベルアワード
- **2009 年**：HMT メタボロミクス先導研究助成 奨励賞
- **2013 年**：武田科学振興財団 研究奨励賞
- **2014 年**：日本質量分析学会 奨励賞
- **2014 年**：日本医用マススペクトル学会 奨励賞
- **2020 年**：U.S. National Academy of Medicine
  Healthy Longevity Global Grand Challenge, Catalyst Award

# 腸内細菌叢の個人差

## －食品成分の代謝や機能性脂肪酸の産生との関わりを中心に－

細見　晃司　（大阪公立大学）

現代社会では、特定保健用食品や機能性表示食品の普及に伴い、健康志向が一層高まっていると感じられる。しかし、同じ食品を摂取しても、期待した効果を実感できる人とそうでない人が存在する。こうした「食の個人差」を理解し、個人ごとに最適化された栄養戦略を実現するために、精密栄養学（Precision nutrition）の概念が注目されている。

このような食の個人差を紐解く鍵の一つとして腸内細菌が注目されている。私たちの腸管には数百種類の細菌が存在し、腸内細菌叢と呼ばれるコミュニティを形成している。近年の研究から、腸内細菌叢の異常が多様な疾患と関連することが明らかになっている。また、腸内細菌叢の組成や構成細菌種は人によって異なることから、食の効果に影響を与える重要な要因と考えられる。

発表者らは、1 万人以上を対象とした疫学研究を通じて、日本人の腸内細菌叢の特徴と食事・生活習慣・健康・疾患との関連を明らかにしてきた（参考 1)。例えば、腸内細菌が産生する有用な代謝物である短鎖脂肪酸、特に酪酸について、食事由来ビタミン B1 の作用を解明した（参考 2)。その結果、同じ量の食物繊維を摂取しても、ビタミン B1 摂取量や酪酸産生菌群の有無によって、酪酸産生量に大きな個人差が生じることを見出した。また、食品に含まれる脂肪酸の一部は腸内細菌によって代謝され、様々な脂肪酸代謝物が腸管内で産生される。発表者の研究グループは、必須脂肪酸であるオメガ 3 脂肪酸に着目し、高い生理活性をもつ腸内細菌由来脂肪酸代謝物（α KetoA など）を同定し、その機能を明らかにしてきた（参考 3)。これらの脂肪酸代謝物の産生にも大きな個人差が生じることを見出している。

本講演では、腸内細菌叢と健康・疾患との関連ならびに個人差の背景について、発表者の最近の知見を交えて概説する。特に、食品成分の代謝や機能性脂肪酸の産生を切り口に、腸内細菌が食の効果に与える影響を議論し、腸内環境の視点から精密栄養学の展望を考えてみたい。

参考情報・文献：

1. NIBN Japan Microbiome Database (JMD) ( https://microbiome.nibiohn.go.jp/ )
2. Park J, Hosomi K (co-first), et al., Nutrients 14(10):2078, 2022.
3. Nagatake T et al., Mucosal Immunol. 15(2):289-300, 2022.

# 略歴

【学歴】

2011 年 3 月　　大阪府立大学生命環境科学部獣医学科　卒業

2011 年 4 月　　大阪府立大学大学院生命環境科学研究科獣医学専攻　入学

2015 年 3 月　　同　修了　　学位：博士（獣医学）

【職歴】

2015 年 4 月　　国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所　特任研究員

2017 年 7 月　　国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所　プロジェクト研究員

2018 年 4 月　　日本学術振興会特別研究員 PD

2019 年 1 月　　国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所　研究員

2021 年 1 月　　国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所　主任研究員

2023 年 10 月　　ドイツ・ミュンヘン大学（LMU）　国際共同研究加速基金研究員

2024 年 9 月　　大阪公立大学大学院獣医学研究科　准教授（現職）

医薬基盤・健康・栄養研究所客員研究員、明治大学非常勤講師を併任

# ヒトにおける食後の糖・脂質代謝の個人差要因 －体内時計と腸内細菌に着目して－

東京科学大学リベラルアーツ研究教育院　髙橋将記

食後の糖・脂質代謝は、糖尿病、脂質異常症のリスク因子であり、長期的には心血管疾患の発症にも寄与する。よって、食事の量、内容など様々な栄養学的なアプローチにより食後血糖値や食後中性脂肪の上昇を抑制する方法が検証されている。一方で、特定の栄養素や栄養成分の摂取に伴う食後代謝の反応には個人差がある。本シンポジウムでは、食後の糖・脂質代謝の個人差要因について、ビックデータから予測する取り組みを紹介する。また特定の栄養素や機能性食品の血糖値抑制効果の違いを体内時計および腸内細菌の観点から検証した我々の取り組みを報告する。

近年、基本特性（性、年齢、体組成、既往歴など)、遺伝的背景、生化学検査、腸内細菌および生活習慣（食事・身体活動量・睡眠等のモニタリングなど）のビックデータから糖・脂質代謝反応を予測可能であることが報告されている（Berry et al. Nature Medicine, 2020, Zeevi et al. Cell, 2015)。興味深いことに、食後血糖値と食後中性脂肪では、個人差要因が異なることが明らかになっており、食後血糖値の個人差に寄与する因子として、食事組成、遺伝素因、食事内容、血清糖代謝マーカー、腸内細菌叢の順に関連が強いのに対し、中性脂肪においては、血清脂質マーカー、血清糖代謝マーカー、他の血清マーカー、身体特性、腸内細菌叢の順に強いことが報告されている。したがって、糖・脂質代謝のどちらをアウトカムにするかにより、食事や運動介入効果の個人差に影響する要因が異なることを示唆している。

我々は、1 日の食事タイミングと血糖値応答を検証し、同一の対象者が同一の食事を摂取した場合においても、朝食と比較して夕食時に血糖値が高いことを明らかにしている (Takahashi et al. Nutrients, 2018, 2020)。また、血糖値抑制効果を有する機能性食品・飲料の摂取タイミングの影響について検討し、1 日の摂取タイミングにより食後代謝に及ぼす影響が異なることを明らかにしている（Takahashi et al. J Nutr Biochem, 2019; Eur J Clin Nutr, 2023)。また、食物繊維（グアーガム分解物（PHGG))の摂取が食後血糖値に及ぼす影響の検証において、血糖値上昇抑制効果が高いレスポンダーと効果が認められなかったノンレスポンダーの違いを腸内細菌叢や短鎖脂肪酸との関連から検討している。その結果、PHGG 摂取は、これまでの先行研究と同様に食後血糖値を低下させることが示され、PHGG による血糖値抑制効果と Firmicutes 門ならびにプロピオン酸の関連を明らかにしている。別の検証では、1-デオキシノジリマイシン（DNJ ）の血糖値抑制効果と個々の腸内細菌菌との関連を検討し、Blautia 菌が血糖値抑制効果と関連が強いことを示している。したがって、食後の糖・脂質代謝の応答を検証する時には、摂取タイミング（時間栄養学の視点）や個々の腸内細菌・短鎖脂肪酸を考慮することが重要と考えられる。

**略歴**

2013 年早稲田大学スポーツ科学研究科博士後期課程修了（博士：スポーツ科学取得)。早稲田大学スポーツ科学部/助手、理工学術院/研究院助教、重点領域研究機構/研究院講師を経て、2020 年 3 月より国立大学法人 東京科学大学（2024 年 10 月に国立大学法人 東京工業大学から改名）リベラルアーツ研究教育院 准教授に就任、同環境・社会理工学院（大学院）を兼務、現在に至る。

主な学会活動として、日本時間栄養学会・理事、日本栄養改善学会・評議員を務める。主な研究テーマは、ヒトを対象とした時間栄養学、個別化栄養学、時間運動学。特に食後あるいは運動時代謝と肥満・糖尿病予防についての研究を進めている。なお、栄養士・管理栄養士の資格を有する。

**時間栄養学を活用したデータ駆動型個別化栄養学―プレシジョン栄養学―の展開**

小田 裕昭
名古屋文理大学　健康生活学部

人にはそれぞれの体質があり、その人に合わせた栄養を提供して、すべての人が健康でウェルビーイングを享受し、健やかな健康長寿社会を実現するために必要なのがプレシジョン栄養学である。最新の網羅的なオミックス解析などのビッグデータを情報通信技術、AI が個人対応させて、健康というアウトカムに向けて栄養を届けてくれるものである。つまり、体質というデータが牽引するデータ駆動型個別化栄養がプレシジョン栄養学である。プレシジョン栄養学は、かかりつけの栄養士、管理栄養士のようなものであり、カーナビのようにいつでも修正して寄り添ってくれるシステムである。プレシジョン栄養学では、個人の体質を見える化して、健康食を提供して、実際に食べたものを評価して、次に新たな食事を提案して、無理のない行動変容によって健康へ導く、「プレシジョン栄養学実践サイクル」を回すものである。

ヒトの個人差は非常に大きいが、ゲノム、マイクロバイオームを含む網羅的なオミックス解析により、かなり個人差を絞り込めると考えられている。私達は、睡眠や代謝、体温などの概日リズムや呼吸、心拍などの生体リズムの総体をリズモーム（Rhythmome）と呼び、リズモームデータを使用して非侵襲的に個別化できると考えている。特に概日リズムは、脂質代謝を制御しているため、不規則な概日リズムは脂質代謝異常をもたらす。

予防医療を担うプレシジョン栄養学では、コストが大きな問題となる。ウエアラブルデバイスは、コストが低いためプレシジョン栄養学には重要なデータ資源である。私達は、健康診断の値により「日本人の食事摂取基準」を個人対応させる「N 式パーソナル食事摂取基準」を開発した。時間栄養学の知見を生かして、体内時計を見える化するスマホアプリ（「時間栄養学時計」）を作成してきた。さらに、アプリの継続使用を目指して、デジタルツイン、メタバースに自身のアバターを利用するゲーム性を加えたスマホアプリ「ユーリズミック・ツイン」も作成した。

プレシジョン栄養学では、健康食を提供する「介入システム」と「評価システム」も必要である。「N 式パーソナル食事摂取基準」による最適化された食事を提案するシステムとして、AI の LLM（ChatGPT など）を使うメニュー提案の可能性を検討している。「評価システム」はすでに多くの会社がサービスを提供しているが、私達は音声認識を使った食事評価「リアルタイム dFFQ」を作り、嗜好性なども考慮に入れた健康食提供システムにつなげようとしている。

多くの業界が、個人の体質情報や嗜好性、行動情報を共有できる「デジタルプラットフォーム」を使用して、緩やかに連携することにより実現できると考えている。栄養学の知識がなくても、健康食を提供することによって、健康寿命の延伸だけでなく、健康な長寿社会に貢献できることを期待している。

化学と生物 58, 309（ 2020）、臨床栄養 137, 298（ 2020）、「プレシジョン栄養学」建帛社（ 2024）

**略歴**

学歴

| | |
|---|---|
| １９８３年 | 名古屋大学農学部農芸化学科卒業 |
| １９８７年 | 名古屋大学大学院農学研究科博士課程（後期課程）中途退学 |

職歴

| | |
|---|---|
| １９８７年 | 名古屋大学農学部助手 |
| １９９１年 | 米国ケース・ウェスタン・リザーブ大学医学部生化学科 |
| ～１９９２年 | 客員助教授 |
| １９９７年 | 名古屋大学農学部助教授 |
| ２００７年 | 名古屋大学大学院生命農学研究科准教授に配置換 |
| ２０１３年 | 名古屋大学予防早期医療創成センター准教授兼務 |
| ２０１４年 | 名古屋大学未来社会創造機構人とモビリティ社会の研究開発センター |
| ～２０１６年 | 准教授兼務 |
| ２０２０年 | 早稲田大学時間栄養学研究所招聘研究員 |
| ～２０２３年 | |
| ２０２５年 | 名古屋文理大学健康生活学部教授 |
| | 現在に至る |

受賞歴

| | |
|---|---|
| １９９５年 | 日本栄養・食糧学会奨励賞 |
| ２００１年 | 日本農芸化学会奨励賞 |
| ２０１６年 | 第１５回オレオサイエンス賞（日本油化学会） |
| ２０２３年 | 日本栄養・食糧学会学会賞 |

# ホスファチジルイノシトール（PI）と構成極性基 myo-イノシトールの脂質代謝改善作用の比較：PI 分子の機能解明

○岩崎栞里[1]、城内文吾[1,2]、
[1]長崎県大院・人間健康・栄養、[2]長崎県大・看護栄養・栄養健康

【目的】食餌リン脂質は、トリグリセリド（TG）型油脂とは異なる生理作用を有し、我々はこれまでにホスファチジルイノシトール（PI）の脂質代謝改善作用を見出しているが、PIの構成極性基であるmyo-イノシトール（INO）単独でも同様の効果を示すことが報告されている。このため、PIとして摂取することの重要性や、脂質代謝改善の機序がINO単独の場合と同一であるかは不明である。そこで本研究では、肥満・糖尿病モデルマウスを用いてPIとINOの栄養生理機能を比較することで（Fig.1）、PIの形態でのイノシトール摂取の意義について検討した。

【方法】AIN-76組成に準拠し、7%大豆油を含む対照食（TG食）、大豆油の一部を置き換えた1%PI含有食（PI食）、またPI食と等モル量のINOを添加した食餌（INO食）を調製した。これらを5週齢の雄性肥満・糖尿病モデルdb/dbマウスに4週間給餌し、飼育3週目にエネルギー代謝の測定および糞便の採取を行った。飼育終了後、マウスを9時間絶食させて屠殺し、得られた血漿、各臓器・組織を種々の分析に供した。

【結果・考察】飼育期間中の摂食量に3群間で差はなかったが、終体重および内臓脂肪重量はTG群と比較してPI群で減少傾向を示した。また、血漿レプチン濃度の有意な低下および血漿アディポネクチン濃度の有意な上昇も認めたことから、PI摂取は体脂肪蓄積を抑制し、アディポサイトカインプロファイルを改善することが示唆された。一方、TG群で呈していた顕著な脂肪肝（MASLD）は、PIおよびINO群のどちらもその発症を有意に抑制し、それには肝臓における脂肪酸合成の抑制が寄与することが示された。加えて、PI群では糞便へのTGと遊離脂肪酸の排泄増加が認められ、INO群では血中へのリポタンパク質の分泌増加が認められた。以上より、PIとINOのどちらの摂取も脂質代謝の変動を介してMASLDの発症を抑制するがその機序が一部異なるということ、さらにPI摂取では糞便への脂質排泄量増加を介した体脂肪蓄積抑制も認めたことから、PIの形態でのイノシトール摂取の意義が示された。

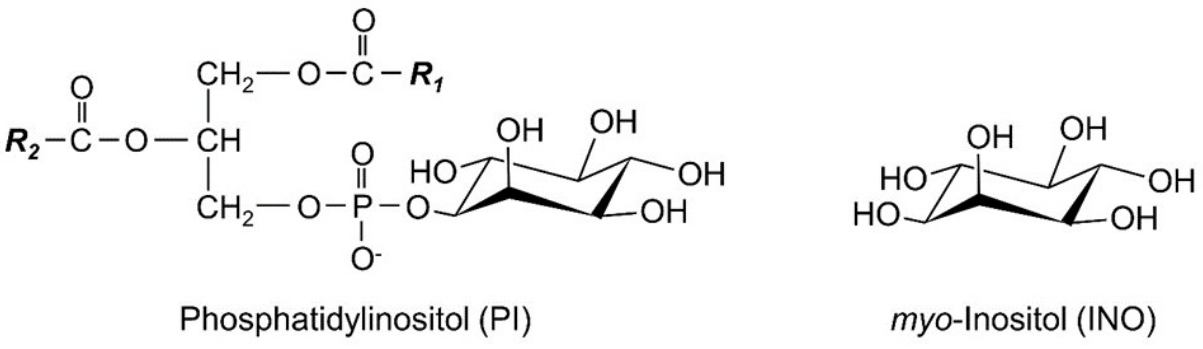


**Fig.1. Chemical structures of phosphatidylinositol and *myo*-inositol. "*R*" represents hydrocarbon groups.**

# causal SNV 探索を通じた ApoA1 遺伝子の新たな発現調節機構の解明

○會田雄一[1,2]、武内謙憲[1]、升田紫[1]、Mehrazad Saber Zahra[1]、Samia Karkoutly[1]、陶都罕[1,2]、葉琛[1,2]、Tsolmon Mendsaikhan[1]、犀川理加[1]、近藤泰之[1]、村山友樹[2,3]、志鎌明人[2,3]、松坂賢[3]、島野仁[3]、川上康[3]、矢作直也[1,2,3]

[1]自治医科大学内科学講座内分泌代謝学部門
[2]筑波大学医学医療系ニュートリゲノミクスリサーチグループ
[3]筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科

【目的】血中 HDL レベルを規定する causal SNV の探索を目的に、TFEL scan 法を用いて ApoA1 のプロモーター領域の SNV を解析した。
【方法】まず、2 つの異なるルシフェラーゼレポーターベクターの一方にプロモーター領域の参照配列を、もう一方に同じ領域で SNV を 1 つだけもつ配列を挿入し、これらをヒト細胞株にコトランスフェクションしてルシフェラーゼ活性の比率を評価した。次に、スクリーニングで選び出された SNV の cis-element に作用する trans 因子を探索するために、転写因子だけをゲノムワイドに網羅した発現ライブラリーTranscription Factor Expression Library（TFEL）を独自に構築し、発現クローニングを行った（TFEL scan 法)。
【結果】同定された転写因子をヒト細胞株で過剰発現したところ、内因性の ApoA1 遺伝子の発現が増加した。
【考察】ApoA1 のプロモーター領域にあり、転写活性に影響を与える SNV と、この部位に結合して ApoA1 遺伝子の発現を制御する転写因子を同定した。

# マウスにおける食事由来酸化 stigmasterol の移行・蓄積性

○小原唯[1]、長田恭一[2]

[1]明治大学大学院農学研究科、[2]明治大学農学部

**【目的】**

植物ステロールは、血中コレステロールレベルを低下させることから、特定保健用食品に利用されている。しかし、長期保存や加熱調理の過程で酸化生成した酸化植物ステロールは、細胞毒性を示すことが報告されているが、生体への蓄積性は明らかになっていない。そこで本研究では、代表的な植物ステロールの 1 つである Stigmasterol の酸化物をマウスに投与し、その血中移行性および肝臓蓄積性を検討することを目的とした。

**【方法】**

**①ミセル溶解試験**

コレステロールおよび Stigmasterol または酸化 Stigmasterol を含む胆汁酸ミセルを作製し、小腸粘膜を模したフィルターでろ過した後、ろ液中のステロールレベルを測定した。

**②動物実験**

7 週齢の ICR 系雄性マウスにラード添加食(植物油非添加)を自由摂食させて 5 日間予備飼育後、酸化 Stigmasterol 10 mg (MCT オイル 100 uL に溶解)を強制経口投与する前および投与した 4, 8, 16, 24 時間後に解剖した。血漿、肝臓、胃、小腸、盲腸および大腸の酸化 Stigmasterol レベルを測定した。

**【結果】**

**①ミセル溶解試験**

ミセル内のコレステロールレベルは、Stigmasterol を含む場合有意に低くなり、酸化 Stigmasterol を含む場合は有意に高くなった。総ステロールレベルは、Stigmasterol を含む場合は変化がなかったが、酸化 Stigmasterol を含む場合は有意に高くなった。

**②動物実験**

血漿では、酸化 Stigmasterol は 4, 8 時間後に検出され、8 時間後に最大値となった。4 時間後の組成は、4・-Hydroxy 体＞7・-Hydroxy 体＞・-Epoxy 体＞7・-Hydroxy 体＞・-Epoxy 体の順で多く、7-Keto 体は検出されなかった。8 時間後の組成は、4・-Hydroxy 体＞・-Epoxy 体＞7・-Hydroxy 体≒7・-Hydroxy 体＞・-Epoxy 体の順で多く、7-Keto 体は検出されなかった。肝臓では、酸化 Stigmasterol は 8 時間後にのみ検出された。組成は、・-Epoxy 体＞4・-Hydroxy 体＞7・-Hydroxy 体≒7・-Hydroxy 体＞・-Epoxy 体の順で多く、3・,5・,6・-Triol 体および 7-Keto 体は検出されなかった。酸化物の投与量から腸管内残存量を差し引いて計算した酸化 Stigmasterol の見かけの吸収率は 11.6%であった。

**【考察】**

酸化 Stigmasterol は、投与後約 4 時間で血中に移行し、投与後約 8 時間で肝臓に移行・蓄積することが示唆された。また、未酸化物(1-3%)よりも酸化物(11.6%)の方が吸収されやすいことが明らかになった。

# 共役脂肪酸による抗腫瘍作用の新たな分子機構

○平田 祐介, 松沢 厚
東北大・院薬・衛生化学

【目的】共役脂肪酸（Conjugated fatty acids：CFAs）は、炭素骨格中の二重結合が共役（隣接）した構造を有する脂肪酸で、通常 1 つ以上のトランス型二重結合を有するため、広義のトランス脂肪酸の一種である。エライジン酸などの「人工型」トランス脂肪酸（加工食品中に高含有）は、動脈硬化症をはじめとした諸疾患のリスクファクターとされてきた一方で、「天然型」トランス脂肪酸である共役リノール酸（ルーメン酸など：乳製品・肉製品などに高含有）や共役リノレン酸（α-エレオステアリン酸など：ザクロや桐など特定の植物の種子中に高含有）をはじめとした CFAs は、抗がん作用を有することが古くより知られているが、その詳細な分子機構については不明な点が多く残されている。我々は、CFAs を処置したがん細胞で、鉄依存的な脂質過酸化により惹起される制御された細胞死「フェロトーシス」が起きることを見出したことから、本研究では、その詳細な分子機構の解明を目的とした。
【方法】ヒト線維肉腫細胞株 HT1080 に、BSA と抱合した様々な脂肪酸を処置した際の細胞生存率を MTS/PMS アッセイで、細胞致死率を LDH アッセイで評価した。GPX4 などのフェロトーシス関連分子のタンパク質レベルの発現変動はウェスタンブロットで評価した。細胞内の過酸化脂質レベルの変化は、過酸化脂質の蛍光プローブ Liperfluo などを用いて、Flow cytometer により検出・定量した。異種がん移植実験では、免疫不全マウスに HT1080 細胞を皮下移植し、α-エレオステアリン酸を豊富に含む桐油を経口投与した際の腫瘍径を経時的に計測した。また、腫瘍切片における細胞死の有無を TUNEL 染色、GPX4 タンパク質や 4-HNE（脂質過酸化マーカー）の量を免疫組織染色により評価した。
【結果および考察】HT1080 細胞に対して、様々なトランス脂肪酸を単独処置したところ、CFAs 処置時のみ、細胞死が顕著に誘導された。本細胞死は、Fer-1（過酸化脂質特異的な消去剤）や DFO（鉄キレーター）の共処置によってほぼ完全に抑制された一方、他の制御された細胞死の阻害剤では抑制されなかったことから、フェロトーシスであることが判明した。CFAs 処置時には、脂質過酸化の亢進に伴って、主要なフェロトーシス抑制因子 GPX4 のタンパク質レベルの発現低下が認められ、リソソーム阻害剤（クロロキン）の処置や LAMP2A（シャペロン介在性オートファジー関連因子）の欠損により抑制された。免疫不全マウスに野生型の HT1080 細胞を移植した際には、桐油投与によって腫瘍径の有意な縮小と共に、腫瘍切片における TUNEL 陽性細胞や 4-HNE の増加、GPX4 タンパク質量の減少が認められたが、LAMP2A 欠損細胞を移植した際には、いずれの変化も認められなかった。以上の結果から、共役脂肪酸は、シャペロン介在性オートファジー依存的な GPX4 分解の促進によって、特定のがん細胞においてフェロトーシスを誘導することが示唆された。

# ２－モノラウリン酸によるレプチン感受性の向上と抗肥満作用

○山﨑優紀子[1]　金子賢太朗[2]
[1]明治大学大学院農学研究科、[2]明治大学農学部

【目的】

肥満は糖尿病や心血管疾患などの生活習慣病リスクを高める深刻な健康課題である。中鎖脂肪酸は母乳等に含まれる脂肪酸であり、消化管で吸収された後、門脈を経て肝臓で大部分が熱エネルギーとして代謝されることから、体脂肪蓄積抑制効果などの抗肥満効果が期待されている。一般的に炭素数 6 から 12 が中鎖脂肪酸とされているが、天然には炭素数 8 のカプリル酸と炭素数 10 のカプリン酸が多く含まれ、ココナツオイル等の一部の油脂に豊富に含まれる炭素数 12 のラウリン酸は吸収特性から長鎖脂肪酸に似ていることが知られている。しかし、視床下部において、食欲と体重の恒常性維持を担うレプチンやインスリンの感受性における中鎖脂肪酸の直接的作用、特に、グリセロール骨格における結合位置の違いが及ぼす影響は十分に解明されていない。そこで本研究では、中鎖脂肪酸の構造上の違いに着目し、視床下部レプチン感受性への影響を体系的に検討することを目的とした。

【方法】

研究室独自の視床下部器官培養系を用いて、細胞内レプチンシグナル(STAT3 リン酸化)を評価した。マウス個体においては、高脂肪食により肥満 を誘導した雄性マウスの側脳室にガイドカニューラを留置し、１週間の回復期間の後、脳室内投与を実施した。

【結果と考察】

市販されているカプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸の構造類似体（sn-1 /sn-2 モノアシルグリセロール、遊離脂肪酸）を用いて視床下部レプチン感受性評価を実施した。結果、カプリル酸およびカプリン酸においてはレプチン感受性を正に制御する構造体を明らかにすることができなかった。しかし、ラウリン酸の構造異性体（1-モノラウリン酸、2-モノラウリン酸、遊離ラウリン酸）において、2-モノラウリン酸がレプチン刺激による STAT3 リン酸化を有意に増強することを明らかにした。さらに肥満マウス個体を用いた検討では、2-モノラウリン酸の脳室内投与によりレプチンによる摂食抑制と体重減少作用が亢進し、レプチン抵抗性が改善することを見出した。さらに、2-モノラウリン酸はマイクログリア細胞において炎症を抑制することも確認した。

本研究において、中鎖脂肪酸の中で、2-モノラウリン酸のみが視床下部でのレプチンシグナルを増強できることを明らかにした。1-モノラウリン酸や遊離ラウリン酸では効果が発揮されなかったことから、視床下部が脂質構造の違いを特異的に認識していることが示唆される。本研究を発展させることにより、ラウリン酸が sn-2 位に結合したトリアシルグリセロールを用いた新しい生活習慣病の予防/改善戦略の立案が期待できる。

# ヒト糞便中に存在する脂質とその酸化物の分析

辻野祥伍[1]、青柳寛司[1]、加藤俊治[2]、仲川清隆[2]
[1] 日清オイリオグループ株式会社、[2] 東北大院農

【背景と目的】食品中の脂質の大部分はトリアシルグリセロール（TG）であり、その一部は調理等の過程で酸化物となる。従って、ヒトは食事を通じて脂質とともにその酸化物も一定程度摂取している。栄養素としての重要性から、これらの吸収・代謝の正確な把握が求められるものの、脂質、とくにその酸化物の吸収・代謝は未だ不明な点が多い（例えば、脂質の吸収率は約 95%と言われるが、酸化物の吸収の程度には諸説ある）。ヒト糞便中の脂質やその酸化物を解析できれば、これらの吸収・代謝の理解に繋がる情報が得られると考え、本研究では、日本人の被験者より提供を受けた糞便を対象に、脂質とその酸化物の分析を試みた。
【方法】糞便の分析に先駆け、標準品の調製や分析法の構築を行った。食品に多く含まれる TG（triolein）に着目し、酸化剤・還元剤を用いた有機合成的な方法によって triolein の酸化物（hydroperoxide, hydroxide, ketone, epoxide）を調製した。triolein とその酸化物を標準品として用いて、Multiple Reaction Monitoring（MRM）による LC-MS/MS 分析法を構築した。健常な日本人被験者より提供を受けた糞便サンプルを凍結乾燥し、Folch 法で脂質を抽出して、構築した LC-MS/MS 分析法により脂質とその酸化物を分析した。
【結果と考察】ヒトの糞便から、明瞭な triolein のピークとともに、その一次酸化物である hydroperoxide や 二次酸化物である hydroxide, ketone, epoxide が確かに検出されることがわかった。これらの結果は加水分解されずに排泄される脂質が一定量あることを示唆しており、このような脂質やその酸化物がいかなる機序で排泄されるのかを今後明らかにしたい。さらに、糞便中の脂質とその酸化物の量には、個人差もあるようであり、こうした研究の進展により、脂質とその酸化物の吸収・代謝の理解、加えて腸内環境への影響の有無の解明、ひいてはヒトの健康に資する知見が得られるものと期待している。

会場アクセスマップ

本会場、懇親会場 詳細図

← 神保町駅へ歩 6 分

御茶ノ水駅へ歩 3 分 →

新御茶ノ水駅へ歩 5 分 ↓