

第14回 機能油脂懇話会



主 催：機能油脂懇話会
会 頭：高 田 龍 平（東京大学）
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 14 回 機能油脂懇話会

《講演会》

日 時：2024 年 11 月 2 日（土）13 時～17 時 30 分

場 所：明治大学駿河台キャンパス リバティータワー 1093 教室（9 階）

〒101-8301 東京都千代田区神田駿河台 1-1

《懇親会》

日 時：2024 年 11 月 2 日（土）18 時～20 時

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 (13:00～13:05)
第14回 会頭：高田 龍平 (東京大学 医学部附属病院・薬剤部 教授/薬剤部長)

◇ シンポジウム：食品成分のトランスポーター ～吸収から機能まで～

- シンポジウム 1 (13:05～13:55)
HDLの量と質
座長：近藤 和雄 (お茶の水女子大学・東洋大学 名誉教授)
演者：小倉 正恒 (順天堂大学 医療科学部臨床検査学科 教授)

- シンポジウム 2 (13:55～14:45)
プリン作動性化学伝達を制御する機能性脂質
座長：矢作 直也 (自治医科大学 内科学講座 内分泌代謝学部門 教授)
演者：宮地 孝明 (岡山大学 自然生命科学研究支援センター
ゲノム・プロテオーム解析部門研究教授)

- シンポジウム 3 (14:45～15:35)
リン脂質の消化管における消化吸收代謝動態とn-3系脂肪酸の吸収性
座長：菅原 達也 (京都大学 大学院農学研究科 教授)
演者：室田 佳恵子 (島根大学 生物資源科学部 教授)

- ◇ 小休憩 (15:35～15:50)

- ◇ 一般演題
座長：福田 亘博 (宮崎国際大学 名誉教授・副学長)
座長：池田 郁男 (東北大学 大学院農学研究科 名誉教授)

- 一般演題 1 (15:50～16:03)
精肉の脂質酸化に対する光の影響評価
○千田彩華、加藤俊治、上本吉伸、仲川清隆
東北大学大学院農学研究科

- 一般演題 2 (16:03～16:16)
マウスにおける食事由来酸化stigmasterolの毒性および抗酸化システムへの影響
○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 3 (16:16～16:29)

母乳に豊富に含有される2-モノパルミチンによるレプチン感受性向上および抗肥満効果の発見

○池田睦¹、高橋のぞみ¹、山崎優紀子¹、船津結妃¹、椎野珠江¹、細川葵²、金子賢太郎²

¹明治大学大学院農学研究科農芸化学専攻、²明治大学農学部農芸化学科

(座長交代)

一般演題 4 (16:29～16:42)

コレステロール代謝中間体の4-コレステノン摂取は、肥満・糖尿病モデルマウスの高脂血症、肝臓コレステロール蓄積および高インスリン血症を軽減する

○城内文吾^{1,2}、樋口未菜²、奥村真衣²、光田更紗²

¹長崎県大・看護栄養・栄養健康、²長崎県大院・人間健康・栄養

一般演題 5 (16:42～16:55)

鎖長の異なる脂肪酸からなるMCTは独立した作用経路を介して認知機能を改善する

正箱 麻衣子¹、川野 幸平¹、谷口 永里子¹、○大日向 耕作¹

¹京都大学大学院農学研究科

一般演題 6 (16:55～17:08)

リポタンパク質の代謝変動がVLDL/LDLに分布しやすい薬物の体内動態に及ぼす影響

○伊藤紗代、山梨義英、鈴木洋史、高田龍平

東京大学医学部附属病院薬剤部

◇ 総合討論 (17:10～17:30)

座長：青山 敏明 (大東カカオ 顧問)

◇ 表彰、閉会の辞 (17:30～17:40)

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 (17:40～17:45)

矢作 直也 (自治医科大学 教授)

◇ 閉会 (17:45)

シンポジウム 1

HDL の量と質

小倉 正恒（順天堂大学 医療科学部臨床検査学科）

LDL が末梢組織にコレステロールを供給する担体としての役割を有するのと対照的に、HDL は末梢組織に過剰に蓄積したコレステロールを搬出し、肝臓へコレステロールを直接あるいは間接的に運搬する。肝臓へ取り込まれたコレステロールは胆汁酸へと代謝され、最終的に腸管へ排出される。この経路はコレステロール逆転送系と呼ばれ、HDL はその中心的な役割を果たす。

細胞内のコレステロール濃度は厳密にコントロールされているため、末梢細胞に過剰に蓄積したコレステロールを搬出するトランスポーターである ABCA1 や ABCG1 の発現制御も精密である。一方、心筋梗塞や狭心症などの動脈硬化性心血管疾患の病変部位に存在する動脈硬化プラークを構成するマクロファージなどの細胞内では過剰なコレステロールの蓄積を認める。このような泡沫細胞において ABCA1 や ABCG1 発現を増強できればプラーク退縮を通じて動脈硬化の予防や治療につながる。

HDL 側に目を向けると、かつて「善玉コレステロール」と呼ばれた HDL コレステロールはその血清値が高ければ高いほど良いわけではなく、むしろ高すぎる HDL-C 値は動脈硬化リスクが高いという報告が散見される。そこで HDL 研究は「量（血中 HDL コレステロール濃度）」から「質（HDL 機能）」にシフトしている。

本シンポジウム講演では、コレステロール逆転送系のオーバービューをしながら、ABCA1/G1 トランスポーターの発現制御と影響する食品成分について紹介したい。また HDL 機能の中でも研究が比較的進んでいるコレステロール引き抜き能について測定方法と影響する生活習慣や食品成分について紹介する。最後に HDL の量と質を改善する研究の課題・問題点を提起し、今後の研究の方向性について私見も述べたい。

小倉正恒（おぐらまさつね）

略歴：

1998 年 防衛医科大学校医学教育部医学科 卒業

海上自衛隊医官を経て

2012 年 防衛医科大学校リハビリテーション部兼抗加齢血管内科 助教

2013 年 国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部 上級研究員

2016 年 同 脂質代謝研究室長

2021 年 東千葉メディカルセンター 代謝・内分泌内科 副部長
千葉大学大学院医学研究院総合医科学講座 特任准教授

2023 年 順天堂大学 医療科学部 臨床検査学科 教授

シンポジウム 2

プリン作動性化学伝達を制御する機能性脂質 宮地 孝明（岡山大学 自然生命科学研究支援センター）

オメガ 3 系多価不飽和脂肪酸のエイコサペンタエン酸（EPA）は魚油や亜麻仁油、エゴマ油などに豊富に含まれ、抗炎症効果や神経保護効果、心血管保護効果などを発揮する必須脂肪酸である。1970 年代のデンマーク人とグリーンランドのイヌイットの疫学調査以降、EPA はヒトで有用であることが実証され、医薬品やサプリメント、機能性表示食品などで広く利用されている。しかしながら、EPA の作用メカニズムは十分に明らかになっていない。

EPA の作用メカニズムの解明を目指して、プリン作動性化学伝達を司る小胞型ヌクレオチドトランスポーター（Vesicular nucleotide transporter: VNUT）に着目した。VNUT は神経・内分泌・免疫細胞の分泌小胞に局在し、ATP を小胞内に充填する。開口放出された ATP やその分解物はプリン受容体に結合することで、下流にシグナルを伝達する。この異常は神経障害性や炎症性疼痛、慢性炎症、血糖値や血中脂質の上昇、インスリン抵抗性、血液凝固などを引き起こす。EPA の作用と同様に、野生型マウスへの VNUT 阻害薬の投与や VNUT^{-/-}マウスはプリン作動性化学伝達の異常により発症する生活習慣病の症状が大幅に改善されることを明らかにした。

そこで、全てのトランスポーターを定量的かつ高感度に測定できる独自の輸送活性評価技術を用いて、EPA が VNUT を IC₅₀=67 nM と極めて低濃度で阻害することを見出した。また、EPA が有するシクロオキシゲナーゼ阻害作用では薬理効果が説明できない神経障害性疼痛に焦点を当て、EPA は VNUT 依存的に神経障害性疼痛や炎症性疼痛などを抑制できることを明らかにした。興味深いことに、代表的な神経障害性疼痛治療薬であるプレガバリンやデュロキシセチンよりも EPA の鎮痛効果は強力であり、これらの副作用である眠気やふらつきなども観察されなかった。以上より、プリン作動性化学伝達の異常を選択的に元から遮断するという新たな概念に基づく EPA の作用メカニズムを明らかにした。今後、VNUT を指標に EPA の新しい生理作用が明らかになっていくと期待される。本講演では、ATP の小胞内充填を担う唯一の膜分子である VNUT における機能性脂質の制御メカニズムについて概説する。

参考文献 1) Kato Y., Ohsugi K., Fukuno Y., Iwatsuki K., Harada Y., Miyaji T.
Vesicular nucleotide transporter is a molecular target of eicosapentaenoic acid for neuropathic and inflammatory pain treatment.
Proc. Natl Acad. Sci. USA, **119** (30) e2122158119 (2022)

2) 宮地孝明
「エイコサペンタエン酸の新しい分子標的の発見」
ファルマシア **59** (1) 29-33 (2023)

略歴

【学歴】

- 2004 年 岡山大学薬学部総合薬学科 卒業
- 2006 年 岡山大学大学院自然科学研究科 博士前期課程 薬品科学専攻 修了
- 2009 年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 博士後期課程 創薬生命科学
専攻 修了：博士(薬学)

【職歴】

- 2009 年 岡山大学自然生命科学研究支援センター
ゲノム・プロテオーム解析部門 助教
- 2010 年 岡山大学薬学部 兼担
- 2011 年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(薬学系) 兼担
- 2012 年 岡山大学自然生命科学研究支援センター
ゲノム・プロテオーム解析部門 准教授
- 2018 年 岡山大学自然生命科学研究支援センター
ゲノム・プロテオーム解析部門 研究教授
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(薬学系)膜輸送分子生物学
現在に至る

【主な受賞歴】

- 2016 年 (公財)日本薬学会 奨励賞
- 2016 年 (公財)アステラス病態代謝研究会 竹中奨励賞
- 2018 年 科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞
- 2019 年 岡山大学 若手トップリサーチャー研究奨励賞

リン脂質の消化管における消化吸収代謝動態と n-3 系脂肪酸の吸収性

室田 佳恵子（島根大学生物資源科学部）

リン脂質は、細胞膜の主要な構成成分であり、リポタンパク質の構成要素としても重要な分子である。食事性脂質の約 5% を占めるリン脂質は、トリグリセリド（中性脂肪）と比較すると栄養学的研究が限られているものの、リン脂質を摂取することの生理的意義は、単なる乳化剤としての役割のみではないことはかなり明らかになってきている。本講演では、主要なリン脂質であるフォスファチジルコリン（PC）に注目し、小腸における消化吸収代謝動態について我々が実施した研究について紹介する。

PC の小腸管腔消化¹⁾

ヒト小腸モデルとして汎用されている Caco-2 細胞およびラットを用いて、PC の消化吸収動態を検討した。その結果、PC の消化では、膵酵素である分泌型ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) によって *sn*-2 位の脂肪酸が加水分解される経路が一般的だが、小腸上皮細胞も PLA₂ あるいは PLB 活性を有しており、小腸上皮が直接リゾ PC を産生することを示した。さらに、Caco-2 細胞の培養上清に、リゾ PC からグリセロホスホコリン（GPC）を経てコリンを遊離させる活性を見出し、Caco-2 がリゾホスホリパーゼ（LysoPLA）およびグリセロホスホコリンーホスホジエステラーゼ（GDE）を分泌していることを示した。ラット空腸の灌流液においても同様の消化産物が観察されたことから、ラットにおいても同様の消化が起こると考えられた。

DHA 含有リン脂質の消化吸収代謝²⁾

魚卵から粗抽出した DHA 結合リン脂質画分をラット小腸に投与し、リンパ液への輸送を調べたところ、リン脂質に結合した DHA は、魚油（TG）や遊離脂肪酸を投与した時と比べて、リンパ液中にリン脂質として輸送されやすいことを示した。このとき、DHA は他の脂肪酸に比べて加水分解されにくく、遊離脂肪酸ではなくリゾ PC として吸収されることでリンパ液中にリン脂質として出現する可能性が示されたため、次に、DHA が *sn*-1 位に結合した分子と *sn*-2 位に結合した分子の比較実験を実施した^{3,4)}。その結果、*sn*-2 位結合型 DHA の方が、リン脂質の再合成に使われやすいことが示唆された。その理由として、*sn*-2 位 DHA 結合型リン脂質は膵 PLA₂ により消化されにくく、PLA₁ 活性を有する酵素や腸管膜酵素による消化の影響をより強く受けるためだと考えられる。

以上のことから、普遍的に存在する *sn*-2 位 DHA 結合型リン脂質は、DHA を循環系へリン脂質として輸送するのに適していることが示唆される。構成脂肪酸の分子種により消化されやすさは異なると考えられることから、リン脂質における構造脂質研究の今後の発展が期待される。

1) Inaba et al. (2014) Biochim. Biophys. Acta 1841, 121-131

2) Murota et al. (2018) Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 139, 40-48.

3) 茂田ら（2023）第 77 回日本栄養・食糧学会大会

4) 茂田ら（2024）第 78 回日本栄養・食糧学会大会

室田佳恵子 略歴

1993 年 3 月：京都大学農学部食品工学科卒業
1995 年 3 月：京都大学大学院農学研究科修士課程修了
1997 年 3 月：同 博士後期課程中途退学
1997 年 4 月：徳島大学医学部栄養学科助手
2001 年 7 月：博士（農学）（京都大学）取得
2002 年 9 月：米国ラトガース大学 Visiting Scientist（～2004 年 8 月）
2004 年 4 月：徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部助手
2007 年 4 月：同 助教
2010 年 4 月：近畿大学理工学部生命科学科講師
2014 年 4 月：同 准教授
2018 年 4 月：島根大学学術研究院農生命科学系教授（生物資源科学部生命科学科担当）
現在に至る

受賞

2008 年 5 月 日本栄養・食糧学会奨励賞
2019 年 3 月 農芸化学女性研究者賞

精肉の脂質酸化に対する光の影響評価

○千田彩華・加藤俊治・上本吉伸・仲川清隆

東北大学大学院農学研究科

【目的】精肉の脂質は、トリアシルグリセロール(TG)に加え、ホスファチジルコリン(PC)などのリン脂質から構成され、調理中に精肉の脂質が熱酸化されると、脂質ヒドロペルオキシド(LOOH)が生成し、さらにこの分解物が風味に影響を与えていると言われている。一方、食品売り場のような低温条件で保存される場合においては、熱酸化ではなく光酸化の寄与が大きくなると考えられる。しかし、精肉の光酸化に関する研究は少なく、その調理時の風味や品質への関与についてはほとんど知られていない。

一般に光酸化は光増感物質によって惹起され、その機構はラジカルが関与する Type I 光酸化と一重項酸素が関与する Type II 光酸化に分類される。当研究室は LC-MS/MS を用いた LOOH 異性体の分析法を構築しており、様々な脂質クラスの LOOH 異性体を解析でき、Type I、Type II 光酸化を見極めることが可能である。本法により、精肉の光酸化の程度、さらには機構を知ることができると考えられるため、本研究では豚肉を研究対象とし、赤身と脂身のそれぞれについて光酸化機構を明らかにしようとした。

【方法】まず、豚肉に含まれる TG・PC からターゲットとする分子種（比較的量が多く、光酸化を受けやすいと考えられる分子種）の決定を行った。Folch 法及び固相抽出により豚肉の TG、PC 画分を精製し、これらを LC-MS/MS に供し、ターゲット分子種を TG 16:0_18:0_18:1、PC 16:0/18:1 と決定した。次にこれらの酸化物である TG 16:0_18:0_18:1;OOH、PC 16:0/18:1;OOH 異性体標品を調製した。そして、これらの標品に対して最適化した LC-MS/MS 分析法を構築した。構築した方法を用いて、豚肉の赤身・脂身に対して、光照射（10,000lx、1 日、4℃）あるいは光非照射（暗所、1 日、4℃）を行った。赤身・脂身の TG 16:0_18:0_18:1;OOH と PC 16:0/18:1;OOH 異性体の生成量を測定し、さらにその異性体組成から光酸化機構を解析した。

【結果・考察】光照射あるいは光非照射の豚肉を LC-MS/MS で分析したところ、光照射により赤身では TG 16:0_18:0_18:1;OOH が顕著に蓄積し、脂身では蓄積がほとんど認められなかった。異性体組成の解析により、赤身の光酸化機構は Type II であると示唆された。他方、PC 16:0/18:1;OOH は、赤身では蓄積せず、脂身では蓄積が認められ、脂身の光酸化は Type I と考えられた。このように、赤身と脂身では、光酸化の程度と機構が全く異なると考えられる。今後はさらなる解析を進めるとともに、こうしたユニークな光酸化のプロファイルが、豚肉の調理時の風味や品質へ及ぼす影響について調べていきたいと考えている。

マウスにおける食事由来酸化 stigmasterol の毒性および抗酸化システムへの影響

○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】

脂質異常症患者の増加を背景に、血漿コレステロールレベルを低下させる食品成分として、植物ステロールに大きな関心が寄せられている。植物ステロールは特定保健用食品の素材にも利用されており、摂取量は 1 日あたり約 300-400mg であると考えられているが、その摂取量はますます増加する可能性がある。しかし、植物ステロールは加熱調理や長期保存の過程で酸化される。酸化植物ステロールは細胞毒性を示し、動脈硬化に関与する可能性が指摘されているが、生体内の抗酸化システムに与える影響は明らかになっていない。本研究では、代表的な植物ステロールである stigmasterol に着目し、食事由来酸化 stigmasterol の毒性および生体内抗酸化システムへの影響を検討した。

【方法】

5 週齢の ICR 系雄性マウス 17 匹を 12 時間の明暗サイクル（明期 7:00-19:00）、室温 24℃ の条件で 8 日間予備飼育後、対照食を与えた C 群と 0.25%酸化 stigmasterol 添加食を与えた OS 群の 2 群に分けて、自由摂食条件下で 2 週間飼育した。その後、12 時間絶食させてイソフルラン麻酔下で心臓採血死させ、血液と肝臓を採取し、肝機能と種々の抗酸化パラメータを測定した。

【結果】

肝臓 TBARS レベルは OS 群で有意に高くなったが、ALT および AST 両活性には 2 群間で有意な変化がなかった。また、血漿 FRAP 値は OS 群で有意に高くなった。肝臓の GSH および T-GSH レベルは OS 群で有意に高くなったが、GSSG レベルには 2 群間で有意な変化がなく、生体内の酸化ストレスの指標である GSH/GSSG 比は OS 群で有意に高くなった。CAT 活性は、赤血球および肝臓サイトゾルでは OS 群で有意に高くなった。GSH-Px 活性は、赤血球では OS 群で上昇傾向となり、肝臓ミトコンドリアでは OS 群で有意に高くなった。GR 活性は、肝臓サイトゾルでは OS 群で有意に高くなった。GST 活性は、肝臓サイトゾルおよびミトコンドリアでは OS 群で有意に高くなった。その他の酵素活性については 2 群間で有意な変化がなかった。一方、肝臓の抗酸化酵素や炎症性サイトカインの遺伝子発現レベルには 2 群間で有意な変化がなかった。

【考察】

酸化 stigmasterol の投与によって、H₂O₂ などの活性酸素種が産生し、肝臓において脂質過酸化連鎖反応が誘導されることが明らかになった。しかし、GSH や CAT などの作用によって活性酸素種が消去され、また、GST の作用によって過酸化脂質が排出されたため、酸化ストレスは一時的なものとなり、肝障害には至らなかったのではないかと考えられた。

母乳に豊富に含有される 2-モノパルミチンによるレプチン感受性向上 および抗肥満効果の発見

○池田睦¹、高橋のぞみ¹、山崎優紀子¹、船津結妃¹、椎野珠江¹、細川葵²、金子賢太郎²

¹明治大学大学院農学研究科農芸化学専攻、²明治大学農学部農芸化学科

【目的】

過栄養状態、特に高脂肪食の摂取はエネルギー代謝の恒常性維持といった視床下部機能を障害する。特に、主要な高脂肪食の成分であるパルミチン酸は視床下部におけるレプチンおよびインスリン感受性を低下させることで肥満を誘導することが知られている。そこで、私たちは母乳に含まれるパルミチン酸の多くがグリセロール骨格の 2 位に結合している 2-モノパルミチンであることに着目し、2-モノパルミチンが視床下部のレプチン感受性や全身のエネルギーバランスに及ぼす影響について解明することを目的とした。

【結果・考察】

独自の *ex vivo* 視床下部器官培養系を用いた検討により、遊離パルミチン酸は視床下部レプチンシグナル(レプチン依存性 STAT3 リン酸化)を阻害する一方、2-モノパルミチンは視床下部レプチンシグナルを増強することを明らかにした。この効果は 1-モノパルミチンでは認められなかったことから、我々は 2-モノパルミチンがその構造特異的に細胞内レプチン感受性を向上できる可能性を示した。そこで次に、食事誘導性肥満マウスに対し、2-モノパルミチンおよび 1-モノパルミチンを脳室内投与した結果、2-モノパルミチンは肥満により低下した視床下部レプチン感受性を改善する一方、1-モノパルミチンは効果を示さないことを明らかにした。重要なことに、末梢投与した 2-モノパルミチンが脳室内投与したレプチンによる摂食抑制効果を増強できること、2-モノパルミチンが視床下部レプチンシグナルを増強することを明らかにした。我々はさらに、2-モノパルミチンの連続投与によって、高脂肪食摂取による体重増加を抑制できること、酸素消費量の増加や呼吸商の低下などのエネルギーバランスを制御することを明らかにし、2-モノパルミチンは抗肥満効果を発揮できることを明らかにした。

【結論】

2-モノパルミチンは視床下部レプチン感受性を改善する一方、1-モノパルミチンはレプチン感受性に変化を与えないことから、2-モノパルミチンのレプチン感受性制御効果は脂質構造特異的であり、脂質構造の視点による肥満研究の重要性を示している。また 2-モノパルミチンは成人において抗肥満効果を発揮できる可能性を示し、さらには、母乳に豊富に含まれることから、乳児期における仔の正常体重の維持に寄与している可能性を見出した。

【参考文献】

Takahashi N†, Ikeda M†, Yamazaki Y, Funatsu Y, Shiino T, Hosokawa A, Kaneko K, 2-monopalmitin, but not 1-monopalmitin, enhances hypothalamic leptin responsiveness, energy balance, and glucose homeostasis under overnutrition, *bioRxiv* 2024.08.18.608432 (2024). †Equal contribution.

コレステロール代謝中間体の 4-コレステノン摂取は、肥満・糖尿病モデルマウスの高脂血症、肝臓コレステロール蓄積および高インスリン血症を軽減する

○城内文吾^{1,2}、樋口未菜²、奥村真衣²、光田更紗²

¹長崎県大・看護栄養・栄養健康、²長崎県大院・人間健康・栄養

【目的】4-コレステノン (Cholest-4-en-3-one, 4-STN) は、コレステロールから腸内細菌の異化作用により生成されるコレステロール代謝中間体として見出された (Fig.1)。4-STN の物理化学的性質はコレステロールと類似しているが、その栄養生理機能は異なる。マウスを用いた先行研究では 4-STN 摂取による肥満および脂質異常症の改善作用が報告されているが、それらの作用機序は十分に解明されていなかった。4-STN の栄養生理機能発現の機序を明確にすべく、本研究では 4-STN 摂取が肥満・糖尿病モデル *db/db* マウスの病態発症に及ぼす影響を評価した。

【方法】AIN-76 組成に準拠し、大豆油 7%とコレステロール 0.1%を含む対照食、対照食に 4-STN を 0.25%添加した食餌 (4-STN 食) を調製した。これらを 6 週齢の雄性 *db/db* マウスに給餌し、4 週間飼育を行った。飼育終了後、9 時間絶食し、イソフルラン麻酔下で心臓採血にて屠殺を行い、各臓器・組織を摘出、血漿を調製し、種々の分析に供した。

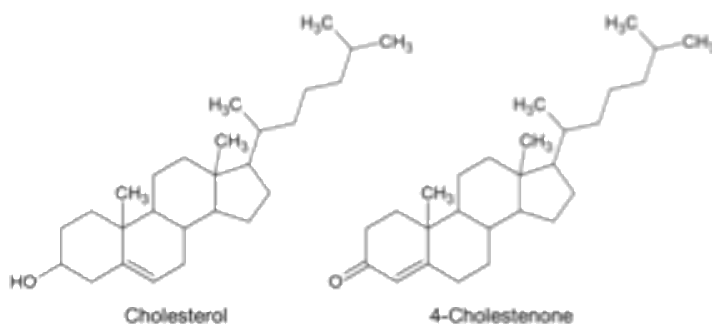


Fig. 1 Cholesterolおよび4-Cholestenoneの化学構造

【結果・考察】飼育終了後の終体重、摂食量および臓器・組織重量は群間で差はなかった。0.25%の 4-STN 摂取は *db/db* マウスの高脂血症、肝臓コレステロール蓄積および高インスリン血症が有意に緩和させたが、肥満および肝臓トリグリセリド蓄積の緩和には至らなかった。4-STN 摂取は *db/db* マウスの糞便中の遊離脂肪酸および中性ステロイド排泄量を有意に増加させたことから、4-STN による高脂血症改善作用には食餌脂質の吸収抑制が関与することが示された。さらに、4-STN 摂取はコレステロール合成前駆体であるデスモステロールの血漿濃度を有意に低下させた一方で、肝臓デスモステロール量に影響を与えないことから、4-STN によるコレステロール代謝の正常化には肝外組織におけるコレステロール合成の抑制が一部関与することが示唆された。4-STN 摂取に伴い、代謝物であるコレスタノールとコプロスタノールの血漿濃度上昇および肝臓蓄積を認めたことから、代謝回転の速い 4-STN あるいは上述の代謝物が 4-STN の栄養生理機能を担う活性本体であることが示唆された。

【参考文献】

Higuchi M, Okumura M, Mitsuta S, Shirouchi B. Dietary cholest-4-en-3-one, a cholesterol metabolite of gut microbiota, alleviates hyperlipidemia, hepatic cholesterol accumulation, and hyperinsulinemia in obese, diabetic *db/db* mice. *Metabolites* 2024; 14(6):321.

鎖長の異なる脂肪酸からなる MCT は独立した作用経路を介して認知機能を改善する

正箱 麻衣子¹、川野 幸平¹、谷口 永里子¹、○大日向 耕作¹

¹ 京都大学大学院農学研究科

【目的】 世界的に高齢化が進むことにより認知症の増加が見込まれており社会コストが高いことが問題となっている。神経変性が進行したステージからの改善は容易でなく、軽度認知障害など、より初期の段階で介入し改善することが求められており、そのためには、手軽に日常的に摂取できる食品で予防できれば理想的である。MCT(中鎖脂肪酸トリグリセリド)は、認知機能改善作用を示す疫学調査結果が得られているが、その分子基盤は不明な点が多かった。そこで本研究では、鎖長の異なる脂肪酸からなる MCT を用いて体系的に作用機構を検討した。

【方法】 実験動物は雄性 ddY マウスを用いた。認知機能は、新奇物体認識試験(NORT)など行動試験によって評価した[1,2]。馴化後、マウスに高脂肪食を 1 週間摂取させ、認知機能低下を誘導した。NORT の前に MCT を 3 日間、経口投与した(250 mg/mouse/day)。NORT では、マウスが新奇物体に近づく時間が長くなるほど認知機能が向上したとして評価した。糖代謝については経口グルコース負荷試験により評価した[3]。

【結果・考察】 脂肪酸の鎖長が異なる複数の MCT を与え、認知機能に及ぼす影響をマウス行動試験で評価した。このうち、2種類の MCT 投与群において、NORT における新奇物体への接近時間の有意な増加が認められ、これらが認知機能改善作用を示すことが明らかとなった。グルコース負荷試験において、いずれの投与によっても血糖値が低下し、両者ともに糖代謝改善作用を示すことが明らかとなった。さらに、両者の違いを検討した。投与により顕著な血中のケトン体濃度の上昇が認められるものと、有意な上昇が認められないものがあった。一方で、投与により血中 GLP-1 濃度を有意に増加させるものが存在した。加えて、その認知機能改善作用は、GLP-1 受容体アンタゴニスト exendin (9-39)で完全に阻害される一方、もう一つの MCT の認知機能には影響しなかった。したがって、2種類の鎖長の異なる MCT はいずれも認知機能を改善するが、一つは GLP-1 シグナル依存的に、もう一つは非依存的に認知機能を改善することが示唆された。つまり、MCT の経口投与による認知機能改善作用は、複数の中枢への作用経路、すなわち腸-脳連関マルチパスウェイを介しているものと考えられた。

[1] Nagai A et al. FASEB J. 2019; 33(12): 14095-14102.

[2] Shobako M et al. Sci Rep. 2023; 13(1):2887.

[3] Ogiwara M et al. Food Funct. 2018; 19;9(9): 4635-4641.

リポタンパク質の代謝変動が VLDL/LDL に分布しやすい薬物の体内動態に及ぼす影響

○伊藤紗代、山梨義英、鈴木洋史、高田龍平
東京大学医学部附属病院薬剤部

【背景・目的】リポタンパク質は、脂質の運搬体として機能する。小腸内腔から吸収された食事由来脂質は、小腸上皮細胞において、リポタンパク質の一種であるキロミクロンに組み込まれ、キロミクロンはリンパ管を介して循環血へ到達し、レムナントとして肝臓へ取り込まれる。肝臓で脂質は VLDL (超低比重リポタンパク質) に再構成され、VLDL は血中で LDL (低比重リポタンパク質) に異化される。脂質に加えて、脂溶性ビタミンの輸送にもリポタンパク質が関与していると考えられているほか、近年、一部の脂溶性薬物について、血清 VLDL/LDL を介した薬物運搬の可能性が提唱された (*Sci. Rep.* 2017)。脂質異常症治療薬ロミタピドは、リポタンパク質形成に関わるミクロソームトリグリセリド転送タンパク質 (MTP) を阻害することにより、小腸上皮細胞からのキロミクロン分泌および肝臓からの VLDL 分泌を抑制する薬物である。これにより、血清脂質レベルを低下させる薬効が得られるが、ロミタピドは脂質のみならず脂溶性ビタミンの吸収を抑制する可能性が報告されている (Label from FDA, US, JUXTAPID® capsules)。これらのことから、私は、脂質や脂溶性ビタミンと同様に VLDL/LDL で運搬される薬物についても、ロミタピドによって体内動態の変動が生じる可能性があると考え、検証を行った。

【方法】野生型マウスにロミタピドおよび解析対象薬物を経口投与し、血清中薬物濃度を LC-MS/MS により測定した。また、リポタンパク質合成臓器でありロミタピドの薬効標的臓器である小腸上皮細胞および肝臓中の薬物量の変動も評価した。解析対象薬物としては、ヒト血清中において VLDL/LDL への一定の分布が報告されている薬物(以降、「VLDL/LDL に分布しやすい薬物」と記載)を解析対象とした。

【結果】ロミタピドと VLDL/LDL に分布しやすい薬物の連日併用試験では、ロミタピド併用群において、血清脂質レベルの低下と小腸上皮細胞および肝臓への脂質蓄積が確認された。このとき、脂質の挙動と一致して、ロミタピド併用群における血清中薬物濃度の低下と小腸上皮細胞への薬物蓄積が生じていた。一方、肝臓については、一部の薬物についてのみロミタピド併用群における薬物蓄積が認められた。吸収相試験では、ロミタピドの併用によって、脂質および VLDL/LDL に分布しやすい薬物の吸収が低下する可能性が示唆された。

【考察】本研究により、ロミタピドの投与は、脂質や脂溶性ビタミンのみならず、VLDL/LDL に分布しやすい薬物の吸収を抑制し、血清中濃度を低下させる可能性があることが明らかとなった。VLDL/LDL に分布しやすい薬物を用いた薬物治療においては、脂質代謝関連疾患の病態変化や脂質異常症治療薬の併用等に起因したリポタンパク代謝変動が薬物動態に及ぼす影響を考慮する必要があるだろう。

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5分

御茶ノ水駅へ歩4分→
新御茶ノ水駅へ歩6分↓