

表3 血清中の抗トリプシンインヒビター抗体

	年齢	性別	診断	ダイズ抗原	その他陽性抗原	抗体クラス	
						IgG FI	IgE FI
小児							
SK	13	F	Asthma	(-)	ダニ, スギ	87,553.9	127.8
KM	7y-13y2m		IDDM			63,285.2	123.3
IY			Hashimoto			26,360.2	83.5
ST	10y-12y8m		IDDM			35,440.2	68.4
NK			GHD			24,450.2	64.5
HS	10y-15y9m		IDDM			28,130.2	57.3
YK	13	F	Asthma	(-)	ダニ, HD, ネコ, スギ	12,481.2	29.4
KT	13	M	Allergic Rhinitis	(-)	ダニ, HD, イヌ	24,692.1	28.0
UK	11y-14y		IDDM			7,887.2	22.6
TA	14	M	Asthma	(-)	ダニ, HD, ネコ, スギ	9,124.8	22.3
KY	7y-13y		IDDM			6,626.2	20.5
HY			CH			8,680.2	20.2
NT	8y-13y		IDDM			10,465.2	19.0
MY	11	F	Asthma	(-)	ダニ, HD	13,866.6	17.4
FY		F				11,529.8	16.7
EM		F				10,021.3	16.7
WY	11	M	Asthma	(-)	ダニ, HD, イヌ	2,157.8	15.8
QA	17	M	Asthma	(-)	ダニ, HD, スギ	13,286.6	15.1
					ダニ, HD, ネコ, イヌ, オオアワガエリ, ハルガヤ, タクサ, ヨモギ, スギ, ベニシリウム,		
NK	13	M	Atopic Dermatitis (アトピー性皮膚炎)	2+	クラドスポリサケ, エウム, カンジビ, カニ, ダ, アルテルチェダーナリア, アスチーズ, ミベルギルス, ルク, ギュコムギ, ダイウニユウ, ス, コメ, マトリミク, グロ, ランバク		
						7,635.7	15.0
TR		M	Asthma			6,042.3	13.7
MH	14	M	Allergic Rhinitis	(-)	ダニ, HD, ネコ, イヌ, スギ	9,888.4	13.6
TF	15y-15y9m		IDDM			6,194.7	13.2
FA		F				3,297.3	12.0
YS	12y-14y8m		IDDM			5,179.7	11.5
TH		F				4,160.8	11.3
YA			IDDM			4,323.7	10.9
TS			GHD			4,313.7	10.5
MT	6y-6y6m		IDDM			3,688.7	9.9
SH		M	Asthma (喘息)			74.2	9.9
HY		M				1,292.3	9.8
MS		M	Asthma			145.7	9.1
AM			CH			2,657.7	9.0
YY		M				262.9	9.0
OH			S.S.			2,513.2	8.5
KS		F	Atopic Dermatitis (アトピー性皮膚炎)			73.6	8.1
KH	18	M	Asthma	(-)	ダニ, HD, スギ	4,373.9	7.9
KM						599.2	7.7
KY	13	M	Asthma	(-)	スギ	3,775.7	7.4
SM			Turner			1,648.7	7.0
JK			GHD			2,646.2	6.6
HY	12y-17y3m		IDDM			2,831.7	6.4
NK			CH			2,265.7	6.3
IM	9y-10y11m		IDDM			2,732.7	6.2
OK	5y-18y		IDDM			2,007.7	6.0
MM			GHD			1,138.7	5.3
HY	10y-14y		IDDM			1,661.2	4.8
NY	7y-7y3m		IDDM			2,103.7	4.6
YY	9	M	Asthma	(-)	ダニ, HD	79.8	4.3
SH			GHD			1,077.2	4.2
UK			WILSON			1,044.2	4.2
MS			S.S.			1,193.7	3.9
IT			GHD			1,110.2	3.7
TN			GHD			1,290.7	3.5
ST			GHD			726.9	3.4
MA	1y-13y2m		IDDM			522.3	3.3
AD			GHD			477.0	3.1
KH	14	F	Allergic Rhinitis (アレルギー性鼻炎)	(-)	ダニ, ヨモギ, スギ, ハルガヤ	887.7	2.9
HN	14y-14y2m		IDDM			3,363.9	2.5
YM			GHD			314.3	2.1
NY	7y-13y		IDDM			68.8	1.9
KY			NIDDM			224.8	1.8
NY	4y-12y5m		IDDM			158.9	1.6
MA	13	M	Asthma	(-)	ダニ, HD, ネコ, イヌ, スギ	118.7	1.4
TH			IDDM			40.8	1.4
MD	?-17y		IDDM			124.2	1.3
YK			CAH			70.7	1.2
IY	11y-18y		IDDM			58.5	0.9
SY			PKU			39.4	0.8
SG			GHD			37.7	0.7
IY			Hashimoto				
SM			Turner				
OH			S.S.				
IN			S.S.				
SY			PKU				
MS			S.S.				
健常者							
H	48	M				45,063.0	120.6
K	50	M				2,171.8	6.4
T	33	M				5,806.8	11.8
S	27	M				1,622.8	3.7
M	23	M				3,556.3	6.4
K	24	M				300.0	2.1
H	37	M				531.6	3.9
K	33	M				141.5	1.5
K	41	M				3,195.8	7.1
YU	30	M				3,524.3	7.3
H	32	M				8,359.8	18.5
H	38	M				146.3	1.1
T	25	F				5,951.8	17.7
YU	25	F				3,343.3	8.4

厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
分担研究報告書

抗肥満作用を示す食品、栄養成分の検索と安全性に関する研究

分担研究者 江崎 治 独立行政法人 国立健康・栄養研究所生活習慣病研究部長

魚油摂取による抗肥満作用は、肝に於ける PPAR α の活性化作用と相関が強く、人での摂取可能量、DHA が 2 en%の投与では、PPAR α の活性化は 1.5 倍程度の弱い作用しか認められなかったが、肝での脂肪合成に関する酵素は 50%程度の低下を示した。ウーロン茶、L-カルニチン、ピルビン酸、クエン酸を高脂肪食に混ぜて投与したところ、高脂肪食による肥満はウーロン茶、ピルビン酸、クエン酸投与により抑制された。

A. 研究目的

魚油摂取による体内脂肪蓄積抑制作用は、肝臓での脂肪酸 β 酸化（脂肪の分解）の亢進と中性脂肪合成能の低下による。脂肪酸 β 酸化の亢進は転写因子、PPAR α の活性化により、中性脂肪合成能の低下は成熟型 SREBP-1c 量の減少による。本研究では、魚油の摂取量を変えてマウスに摂取させ、魚油摂取量における抗肥満効果について検討を行った。また、魚油以外に抗肥満を示すと考えられている食品成分（お茶、L-カルニチン、クエン酸、ピルビン酸）が実際に抗肥満効果を示すのか明らかにした。

B. 研究方法

実験 1：脂肪エネルギー比を一定にし（摂取エネルギーの 60%）、魚油をサフラワー油と置き換えることにより魚油の量を 10 - 60 en%と 10 en%ごとに変え C57BL/6J マウスに摂取させた（1 および 13 週間）。
実験 2：高炭水化物食を対照とし、高脂肪食、高脂肪食に表 1 に示す割合で添加したエサを 12 週間マウスに摂取させ、各々の抗肥満効果を調べた。

（倫理面への考慮）

動物実験においては、各施設の定める倫理規定を遵守して行い、恒温・恒湿の動物実験施設で飼育し、屠殺にあたってはペントバルビタールあるいは炭酸ガス麻酔後放血致死させた。

C. 研究結果

10-20 en%魚油摂取では SREBP-1 の mRNA 量や未成熟型 SREBP-1 蛋白量には影響を与えなかったが、成熟型 SREBP-1 の量を約 50%減少させた（図 1、2）。30-60 en%では、SREBP-1 の mRNA 量や未成熟型 SREBP-1 蛋白量は魚油摂取量依存的に抑制した。成熟型 SREBP-1 の量減少に伴い、脂質代謝に関与する SREBP-1 標的遺伝子（FAS, SCD-1 など）発現量も魚油 10 en%投与において抑制された（図 3）。また、PPAR α の標的遺伝子である脂肪酸 β 酸化関連酵素（ACO, MCAD など）の肝臓での発現量は魚油摂取量依存的に増加したが、筋肉や脂肪組織での発現量の変化は顕著ではなかった（図 4）。これらのことから、魚

油の抗肥満効果は、主として肝臓での PPAR α の活性化による脂肪酸 β 酸化の亢進が寄与していることが推定された。

ピルビン酸、クエン酸、ウーロン茶添加食において、体重、脂肪蓄積とも有意な増加抑制効果が認められた (図 5)。

D. 考察

日常的に摂取している食品及び健康食品として使用されている食品成分の中には、抗肥満作用を示すものがある。これら多くのものの有効性と安全性についてはほとんど研究されていない。例えば強い抗肥満作用を持つ食品は脂肪組織を極端に減少させ、リポアトロフィックディストロフィーのような特異な病態を示す可能性がある。また、実際に抗肥満作用を示すかどうか不明なものも多い。本研究により、多量の魚油、L-カルニチン、ピルビン酸、クエン酸投与により、高脂肪食による肥満が大きな副作用がなく、防止されることを示した。生理的魚油摂取量では、抗肥満作用は弱まったが、肝での中性脂肪合成の抑制は強く認められた。

E. 結論

魚油摂取による抗肥満作用は、肝に於ける PPAR α 活性化作用と相関が強く、人での摂取可能量、DHA が 2 en% の投与では、PPAR α の活性化は 1.5 倍程度の弱い作用しか認められなかったが、肝での脂肪合成に関する酵素は 50% 程度の低下を示した。ウーロン茶、L-カルニチン、ピルビン酸、クエン酸を高脂肪食に混ぜて投与したところ、高脂肪食による肥満はウーロン茶、ピルビン酸、クエン酸投与により抑制された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakatani T, Kim H-J, Kaburagi Y, Yasuda K, Ezaki O. (2003) A low fish oil inhibits SREBP-1 proteolytic cascade, while a high-fish-oil feeding decreases SREBP-1 mRNA in mice liver: relationship to anti-obesity. *J. Lipid. Res.* 44(2):369-379

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

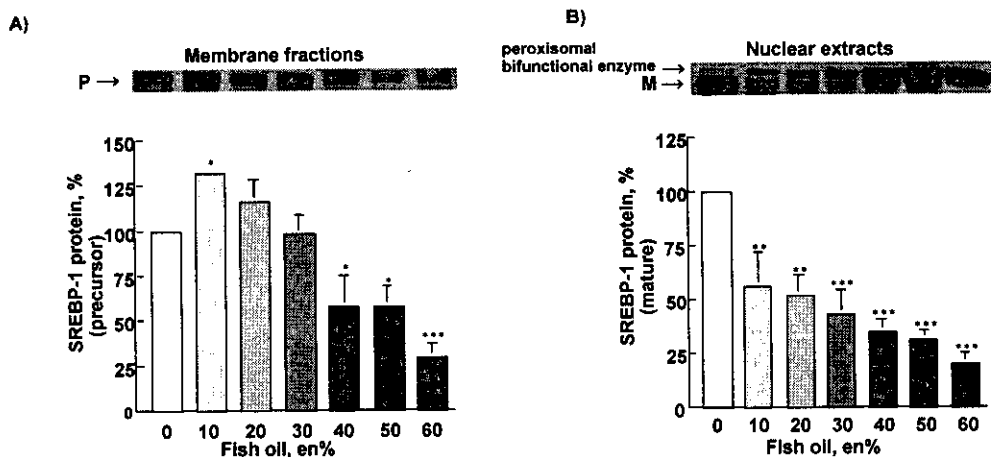


図1 魚油 0-60 en% と摂取量を変化させた時の未成熟 (A), 成熟型 (B) SREBP-1 タンパク量の変化

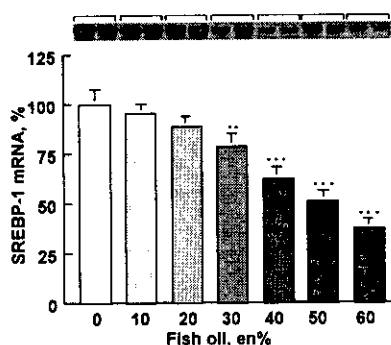


図2 SREBP-1 mRNA 発現量への魚油濃度依存的な効果

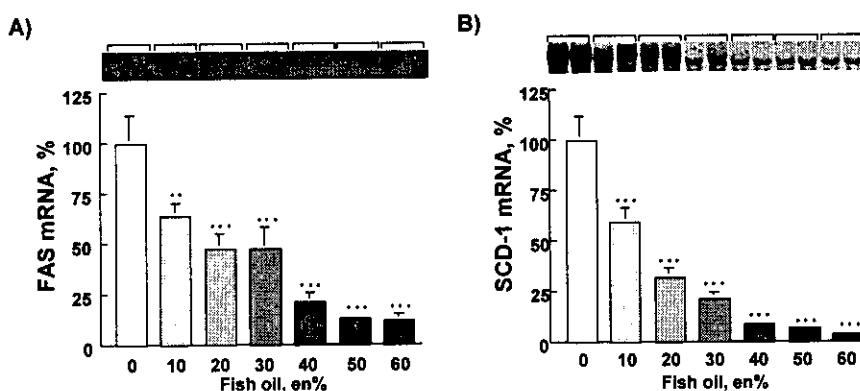


図3 魚油 0-60 en% と摂取量を変化させた時の SREBP-1 標的遺伝子である脂質代謝関連酵素：脂肪酸合成酵素 (FAS) (A), ステアシル-CoA デサチュラーゼ-1 (SCD-1) (B) の mRNA 発現量への影響

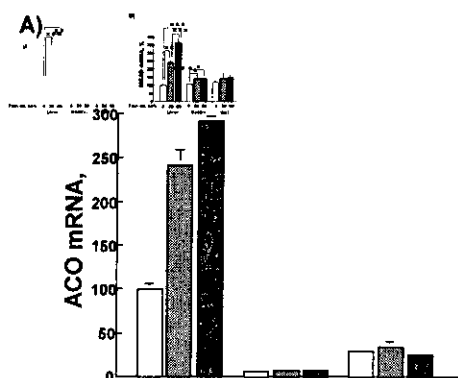


図4 魚油摂取による肝臓、筋肉、脂肪組織における PPAR α 標的遺伝子 (脂肪酸 β 酸化関連酵素) : アシル CoA オキシダーゼ (ACO) (A), 中鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ (MCAD) (B) の mRNA 発現量への影響

表1 実験食グループ

- Group 1. HC diet
- Group 2. HF diet
- Group 3. HF+oolong(5% w/w)
- Group 4. HF+Pyruvate(6% w/w)
- Group 5. HF+Citrate(1% w/w)
- Group 6. HF+Carnitine(0.5% w/w)

Safflower oil was used as source of fat. In the HC (high-carbohydrate) diet, HF (high-fat) diet, its oil is contained 10 en% and 60 en% fat of total energy, respectively. n=5 mice

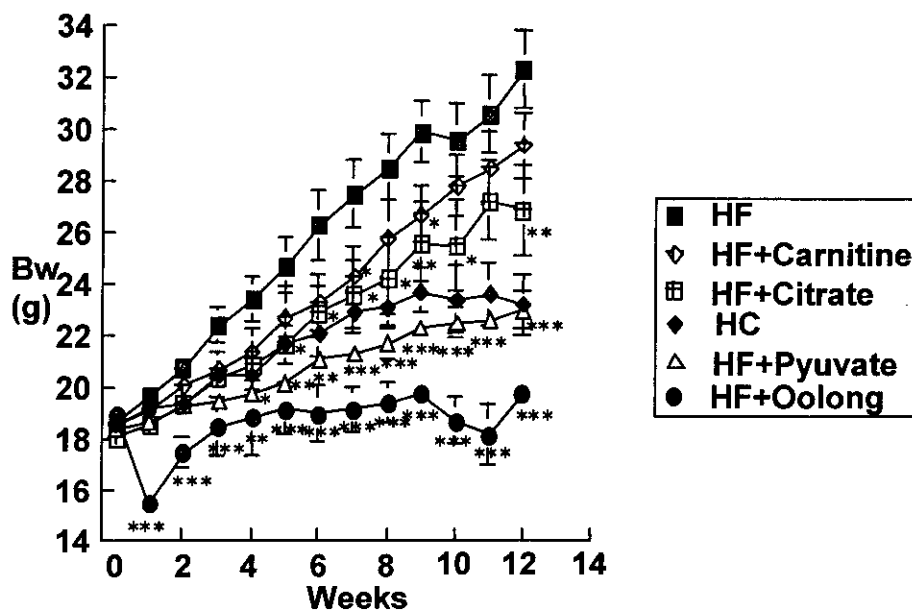


図5 各添加食群での12週間までの体重変化

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
白井厚治	高血圧		糖尿病	名古屋大学出版	名古屋	2002	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
嘉津山ひとみ、 本間 優、中村 治雄、他	特定保健用食品の組 み合わせ摂取による有 効性、安全性の研究 —エコナ油と大豆蛋白 の併用—	Prog. Med.	22	2782-2785	2002
白井厚治	肥満症の食事療法 —低エネルギー食療法 の適正糖、脂質比につ いて—	肥満研究	7(2)	19-23	2001
Miyashita, Y., Shirai, K., Itoh, Y., Sasaki, H., Totsuka, M., Murano, T., Watanabe, H.	Low lipoprotein lipase mass in preheparin serum of type 2 diabetes mellitus patients and its recovery with insulin therapy	Diabetes Res. Clin. Pract.	56(3)	181-187	2002
Hitsumoto, T., Yoshinaga, K., Aoyagi, K., Shirai, K., et et al	Association between preheparin serum lipoprotein lipase mass and acute myocardial infarction in Japanese men	J. Atheroscl erosis and Thrombosis	9(4)	163-169	2002
Watanabe, T., Ohkawa, K., Kasai, S., Ebara, S., Nakano, Y., and Watanabe, Y.	The effects of dietary vitamin B ₁₂ deficiency on sperm maturation in developing and growing male rats	Congenital Anomalies	43(1)	57-64	2003
大川恵子、野田 博行、渡邊敏明	δ-トコフェロールに よるTHP-1細胞のアポ トーシス誘導	生物ラジカル 報告	14	10-12	2003

葛西重信、野田博行、大川恵子、珠玖仁、富樫整、渡邊敏明、鳥澤勇介、末永智一	白血球細胞におけるサイトカイン及び活性酸素産生評価	生物ラジカル報告	14	13-18	2003
Hirota, K., Kamashima, T., Hashida, S., Totani, M.	Immune complex transfer enzyme immunoassay for anti-ovalbumin IgA in serum	Ann Clin Biochem	39	482-486	2002
Nakatani, T., Kim, H-J., Kaburagi, Y., Yasuda, K., Ezaki, O.	A low fish oil inhibits SREBP-1 proteolytic cascade, while a high-fish-oil feeding decreases SREBP-1 mRNA in mice liver: relationship to anti-obesity	J. Lipid. Res.	44(2)	369-379	2003

20020985

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.69- P.70の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。