

## 医食同源プロジェクト 2005 年度中間報告書

( 1 )

### 新規機能性脂質の生体調節機能に関する研究

：共役リノール酸による生活習慣病の予防・改善作用

農学部応用生物科学科食品栄養化学分野

柳田晃良、永尾晃治、井上奈穂

#### [目的]

共役リノール酸 (CLA) は牛乳、乳製品や肉類に含まれる脂肪酸で、これまで抗ガン作用や体脂肪低下作用などの生理機能が認められている。我々は、CLA の構造と生理機能とくに生活習慣病の予防との関係を知る目的で、ヒト肝臓細胞 (HepG2) 系および肥満/糖尿病モデル動物系を用いて研究を進めている。本研究では、はじめに、CLA 構造の違い (CLA 異性体) が肝臓、脂肪組織、筋肉のエネルギーおよび脂質代謝に及ぼす影響について検討した。次に、肥満・糖尿病とともに高血圧や脂肪肝を発症することが知られている動物モデル Zucker および OLETF ラットを用いて、CLA 異性体が高血圧発症および脂肪肝に与える影響について検討した。最後に、その機序を知るために、血漿アディポネクチン濃度および肝臓や脂肪組織中の脂質代謝関連酵素の活性と mRNA 発現への影響を検討した。

#### [結果と考察]

肥満モデル動物の対照群では、肥満発症に伴い血圧上昇 (収縮期血圧) が認められたが、CLA 添加食群 (CLA 群) ではその上昇が有意に抑制された。対照群で惹起した高インスリン血症と高血糖は、CLA 群で顕著に改善された。さらに、CLA 群では、インスリン抵抗性改善作用をもつアディポネクチンの血漿中濃度上昇と脂肪組織中の mRNA 発現の亢進が初めて見出された。また、対照食を与えた Zucker ラットでは重篤な脂肪肝を発症し、肝機能指標酵素の活性は高値を示したが、CLA 摂取により著しい改善が認められた。CLA 摂取による脂肪肝の改善には、リポタンパク質の合成・分泌に重要な脂質転送タンパク質 (MTP) 活性の亢進と脂肪酸酸化系の律速酵素である CPT 活性の亢進が関与していた。また肝臓障害を進展させる危険因子である炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$  の mRNA 発現も CLA 群で顕著に低下することが示された。これらの CLA による改善作用は、10 トランス, 12 シス型 CLA 異性体の生理機能によること明らかとなった。

結論：CLA 異性体は主要な生活習慣病を予防・改善することが認められた。今後、機能性食品やサプリメントとしての利用が期待される。

2)

研究課題についての発表論文(2004年、2005年の学術雑誌、学会など、準備中も含む)があれば、そのリスト

1. Yu-Ming Wang, Nao Inoue, Koji Nagao, and Teruyoshi Yanagita, Isomer-specific anti-obesity and hypolipidemic properties of conjugated linoleic acid in obese OLETF rats, in press, BBB 2005
2. Koji Nagao and Teruyoshi Yanagita, Conjugated Fatty Acids in Food and Their Health Benefits, Journal of Bioscience and Bioengineering, in press 2005
3. Yu-Ming Wang, Koji Nagao, Yoko Ujino, Kotaro Sakata, Kouki Higa, Nao Inoue and Teruyoshi Yanagita, Short-term feeding of conjugated linoleic acid does not induce hepatic steatosis in C57BL/6J mice, in press, J. Nutr. Sci. Vitaminol., 51 巻 6 号(2005 年)
4. Buang Y., Yu-Ming Wang, JY. Cha, K. Nagao, T. Yanagita, Dietary phosphatidylcholine alleviates fatty liver induced by orotic acid. Nutrition, 21: 867-873 (2005)
5. Koji Nagao, Nao Inoue, Yu-Ming Wang, and Teruyoshi Yanagita Dietary conjugated linoleic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease in Zucker diabetic fatty rats. Journal of Nutrition, 135: 9-13 (2005)
6. Keisuke Arai, Yu-Ming Wang, Nao Inoue, Junichi Hirata, Koji Nagao, and Teruyoshi Yanagita, Dietary effect of pomegranate seed oil rich in 9cis,11trans,13cis conjugated linolenic acid on lipid metabolism in obese, hyperlipidemic OLETF Rats, *Lipids in Health and Disease*, 3(1):24-28 (2004)
7. Teruyoshi Yanagita, Ikuo Ikeda, Yu-ming Wang and Hideaki Nakagiri, Comparison of the Lymphatic Transport of Radiolabeled 1,3-Dioleoylglycerol and Trioleoylglycerol in Rats, *Lipids*, 39 (9): 827-832 (2004)
8. Nao Inoue, Koji Nagao, Junichi Hirata, Yu-Ming Wang, Teruyoshi Yanagita, Conjugated linoleic acid prevents the development of essential hypertension in spontaneously hypertensive rat, *Biochemical Biophysical Research Communications*, 323: 679-684 (2004)
9. K. Arai, K. Yotsumoto, Yu-Ming Wang, K. Nagao, and T. Yanagita, The 9cis,11trans,13cis isomer of conjugated linolenic acid reduces apolipoprotein B100 secretion and triacylglycerol synthesis in HepG2 cells. *Biosci. Biotech.*

- Biochim. 68 (12): 2643-2645 (2004)
10. Buang Y., JY. Cha, K. Nagao, YM. Wang, N. Inoue, T. Yanagita, Alleviation of fatty liver by  $\alpha$ -linolenic acid, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 50: 272-276 (2004)
  11. Hirayama, M. Miyasaka, H. Amano, Y. Kumagai, N. Shimojo, T. Yanagita, and Y. Okami, Functional Sulfur Amino Acid Production and Seaw System by Sterile Ulva sp. (Chlorophyta), *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 112(2):101-10 (2004)
  12. 柳田晃良、食品と肥満、「*脂質栄養と健康*」監修(社)日本栄養・食糧学会(編者 宮澤陽夫、柳田晃良、藤本健四郎) 建帛社、2005
  13. 「*栄養・食糧ハンドブック*」リン脂質の代謝(柳田晃良) 脂質の栄養と機能(柳田晃良、永尾晃治)(日本栄養食糧学会編) 同文書院、2005.
  14. 柳田晃良、共役脂肪酸「*機能性脂質のフロンティア*」(編者、佐藤清隆、柳田晃良、和田俊) pp143-148, 2004年12月、CMC出版
  15. 柳田晃良、*化学と生物* 42(12) 巻頭言「食と健康」2004年12月号
  16. 柳田晃良、*油脂・脂質の基礎と応用* [ISBN:4-931249-00-9 C3043]—*栄養・健康から工業まで*— 第1章 油脂とは何か、リポタンパク質代謝、日本油化学会編(社)日本油化学会発行、2005.4.
  17. Koji Nagao, Yu-Ming Wang, Nao Inoue, Teruyoshi Yanagita, Physiological function of conjugated linoleic acid, in *Dietary Fats and Risk of Common Disease* (eds. by YS. Huang & T. Yanagita) in press, AOCs Press\*
  18. 柳田晃良、王玉明、永尾晃治、共役脂肪酸の生理作用、*水産学シリーズ 142 「水産機能脂質」* ISBN4-7699-1007-X, 高橋是太郎編集、pp133-143 恒星社厚生閣 出版社 2004年12月
  19. Teruyoshi Yanagita, Koji Nagao, Yu-Ming Wang, Nao Inoue, Conjugated linoleic acid in hypertension in *Advances in Conjugated Linoleic Acid III* (eds. by edited by MP Yurawecz, JKG. Kramer, M Pariza, O Gudmundsen, and S Banni) in press, AOCs Press\*, Champaign, IL
  20. N. Yamada, N. Matsuo, T. Watanabe, T. Yanagita, in *Industrial Biocatalysis, Enzymatic Production of Diacylglycerol and its Beneficial Physiological Functions*, (ed. by C-T. Hou), T&F/CMC Press.\* , FL. USA 2005
  21. Ikuo Ikeda and Teruyoshi Yanagita, Chapter 6. Fate of hydrolysis products from diacylglycerol and triacylglycerol in the intestine, in *Diacylglycerol oil* (eds. by Mark Matlock et al.,) pp64-69, AOCs Press\*, Champaign, IL

### 国際学会報告およびシンポジウム講演

1. 2005年度日本農芸化学会大会シンポジウム「分子細胞生物学的アプローチによる脂質健康科学」 3月27-29日 講演、札幌
2. 第96回アメリカ油化学会年次総会(AOCS Annual Meeting and Expo) 講演, 2005年5月1-4日、Salt Lake City, USA
3. 25th世界油脂科学会世界大会、シンポジウム招待講演(および座長)、2005年9月プラハ, チェコ共和国.
4. invited speaker, 第2回 Meeting of US CLA Network at Chicago, 2005年9月
5. 日本油化学会大会 ランチョンシンポジウム講演 2005年9月 東京
6. "International Conference on Biocatalysis: Functional Foods and Industrial Uses" (members of the organizing committee)、speaker at the Symposium on Functional Lipids, 台湾 on Oct. 19-21, 2005.
7. 2<sup>nd</sup> International Conference on functional foods, Dallas, USA. Nov. 2005.
8. 日本生物工学会大会シンポジウム「脂質工学：新しい油脂の創製とその機能」平成17年11月 つくば国際会議場、筑波
9. 鹿児島大講演会「食事因子と生活習慣病の予防」平成17年7月28日、鹿児島大学農学
10. 滋賀県栄養士会講演、日本の食事摂取基準2005年度版—脂質を中心に—
11. 第4回アメリカ・日本油化学会合同大会 Health and Nutrition Division シンポジウム講演(座長)、2004年5月9-12日、シンシナティー、米国
12. 2004年度日本栄養食糧学会大会シンポジウム/世話人/講演「脂質とからだのクロストーク」、2004年5月、東北大学、仙台
13. 2004年度日本水産学会総会シンポジウム「水産機能性脂質 - 給源・機能・利用 - 」講演、2004年4月 鹿児島
14. 2004年度日本栄養食糧学会西日本支部講演会「21世紀の食生活と生活習慣病の予防」2004年4月10日、佐賀大学、佐賀市
15. 崇城大学 特別講義「機能性脂質と体脂肪」平成16年5月 崇城大学、熊本
16. 佐賀県産業支援センター/佐賀大RDセンタージョイントセミナー講演、「生活習慣病を予防する機能性食品」、2004年7月、佐賀大学、佐賀市
17. 日本油脂栄養学会(9月)、日本肥満学会(10月)、帯広畜産大講演会(10月)にて講演予定、

その他、学会一般講演

**3) その他、必要と思われるもの**

1. 第95回アメリカ油化学会優秀論文賞 (Outstanding Paper Award of AOCs、柳田晃良)  
2004年5月 シンシナティー市、米国
2. 第96回アメリカ油化学会 学生アワード 受賞学生 (博士課程井上奈穂) 2005年5月  
ソルトレイク市、米国