

大学共同研究成果報告

(平成23年度)

1. 血管内皮細胞と脂肪細胞の機能からみた生活習慣病の発症機構と予防・病態改善に関する研究

(研究期間 平成21年度～平成23年度)

1) 構成員

研究代表者

女子栄養大学教授 堀江 修一 (臨床生化学研究室)

研究分担者

女子栄養大学助教 福島 真実 (臨床生化学研究室)

助教 平石さゆり (栄養科学研究所)

帝京大学専任講師 大蔵 直樹

2) 研究実績の概要

食組成の偏りや不規則な食生活が原因で血中の中性脂肪やコレステロールレベルが上昇すると、心筋梗塞や脳梗塞などの発症リスクが高まる。一方、コレステロール値の低下はがんによる死亡率を高めると言われる。平成23年度では、血栓症の危険因子である PAI-1 の変動を中心に、食生活と血栓発症、食生活と癌転移との関係について理解することを目的とした。すなわち、マウスを用いて血管内皮細胞と脂肪細胞、肝臓から血中に分泌される PAI-1 への食による影響を血中と肝臓中の脂質レベルとの関係から、またメラノーマ癌細胞の肺転移との関係から検討した。その結果、以下の点が明らかになった。

- (1) 血中の PAI-1 濃度を顕著に高める食組成は、単に高脂肪食や高炭水化物食ではなく、同時にコレステロールを含有するものである。
- (2) 高コレステロール食群では他の組成とは無関係に肝臓にコレステロールが著しく蓄積し、PAI-1 発現も増加するが、PAI-1 の転写を高める PPAR α の発現は増加しない。
- (3) PPAR α KO マウスでは、普通食を摂取しただけで肝臓に TG が蓄積し、またコレステロールを摂取しても血中と肝臓中の両脂質の変動は野生型マウスと変わらず、血中 PAI-1 濃度も上昇しない。
- (4) メラノーマ投与後にマウスの肺転移が高まるのは、脂質などの食組成よりもむしろ通常の摂取時間ではない時間帯での食摂取によって時計遺伝子の発現が乱れることによる。

以上から、高脂肪食と高コレステロール食はどちらも PPAR α を介して血中の PAI-1 レベルを上昇させるが、それぞれ異なる機構によること、また、不規則な食生活によりがんの転移能が高まることが判明した。本研究により、脂質の摂取量と摂取時間に注意することは、血栓症の予防に留まらず、がん転移を含めた様々な生活習慣

病の発症予防に貢献できるものと考えられた。

3) 研究発表

<雑誌論文>

- ・堀江修一：時間栄養学（第1回）栄養学と時間生物学のコラボレーション. 日本栄養士会雑誌, **4**, 32-35 (2011)
- ・堀江修一：時間栄養学（第2回）食事で体内時計を制御する1 肥満症の時間栄養学. 日本栄養士会雑誌, **5**, 33-36 (2011)
- ・堀江修一：時間栄養学（第3回）食事で体内時計を制御する2 血栓症の時間栄養学. 日本栄養士会雑誌, **6**, 36-39 (2011)

<学会発表>

- ・紀室悠理, 平石さゆり, 堀江修一：高脂肪食摂取がマウスのメラノーマ肺転移に及ぼす影響. 第65回日本栄養・食糧学会大会, 東京 (2011)
- ・平岡真実, 堀江修一, 香川靖雄 他：赤血球葉酸濃度からみた葉酸栄養状態の検討. 日本ビタミン学会第63回大会, 広島 (2011)
- ・平石さゆり, 香川靖雄, 堀江修一 他：マウスの食餌の内容や摂取時刻がメラノーマ癌細胞の肺転移に及ぼす影響, 第12回 Pharmaco-Hematology シンポジウム, 富山 (2011)
- ・平石さゆり, 香川靖雄, 堀江修一：メラノーマ癌細胞のマウス肺転移に及ぼす食餌摂取時刻の影響. 第132回日本薬学会, 札幌 (2012)

2. 発育状況と栄養状態の関係に関する縦断的研究

(研究期間 平成21年度～平成23年度)

1) 構成員

研究代表者

女子栄養大学教授 石田 裕美 (給食・栄養管理研究室)

研究分担者

女子栄養大学教授 上西 一弘 (栄養生理学研究室)
教授 小林 正子 (発育健康学研究室)

2) 研究実績の概要

継続的な中学校・高等学校の調査により、平成23年度は身体計測（体脂肪測定）1,950名、骨量測定1,913名、採血1,210名について新たにデータを蓄積した。また、新入学生においては小学生時からの身長、体重の記録を得た。発育状況を縦断的に観察し、主に3つの結果を得

た。

第一に、骨量の指標である SOS（骨密度の指標）と BUA（骨質の指標）の思春期における推移を明らかにした。小学生からの身長推移を確認し生理学的年齢による解析を行った結果、SOS は男子では身長の最大発育年齢ごろ、女子では初経以前に成人の基準値に達し、その後緩やかな増加を示すことが明らかとなった。また BUA は男子では身長の最大発育年齢後 3 年間、女子では初経後 2 年間で急激な増加を示し、成人の基準値に達することが明らかとなった。またこの時期の運動頻度が重要である一方、カルシウム摂取量の影響はこの時期には小さかった。これは、運動の影響が大きいことによってカルシウムの影響が見えにくくなっている可能性が考えられた。これらの結果は、今後の骨粗鬆症予防に重要なデータとなるものである。

第二に骨質に影響する栄養素であるビタミン K 摂取量について詳細な検討を行い、日本人の思春期の血清 ucOC 濃度とビタミン K 摂取量の関係を明らかにした。思春期の健康な骨の状態には 1 日あたり 155-188 μg のビタミン K 摂取が必要であることが示唆されたが、これはビタミン K 目安量の 2 倍以上の値であり、現在の日本人の食事摂取基準の目安量は思春期の骨の健康の点からは十分な量ではないことが考えられた。数少ない思春期のビタミン K 摂取基準の設定の根拠になるデータとなるもので、意義あるものである。

第三に出生体重の思春期の健康状態への影響についての検討の結果、高校 3 年生時の女子の HDL コレステロールへの影響が示唆された。低出生体重児の生活習慣病発症リスクを検討していく上で、貴重なデータを得ることができた。

3) 研究発表

<雑誌論文>

- ・小林正子, 金 美珍, 兒玉桃子, 上西一弘, 石田裕美: 身長発育におけるスパートの開始時期と終了後の身長との関連について - パーセンタイル発育基準曲線による検討 -, 日本成長学会雑誌. **18**(1), 29-35 (2012)
- ・Tsuwawa. N., Uenishi. K., Ishida. H., *et al.*: A novel method based on curvature analysis for estimating the dietary vitamin K requirement in adolescents. *Clinical Nutrition*, **31**, 255-260 (2012)

<学会発表>

- ・佐藤 由, 吉野奈々子, 小林正子, 兒玉桃子, 金 美珍, 上西一弘, 石田裕美: 高校までの運動経験が発育に及ぼす影響の検討 - 身長発育の思春期スパートに注目して -, 日本発育発達学会, 東京 (2011)
- ・深井佑利子, 松山あゆみ, 小林正子, 兒玉桃子, 金 美珍, 上西一弘, 石田裕美: パーセンタイル発育基準値からみた身長スパートと高校 3 年生時身長との関連. 日本発育発達学会, 東京 (2011)
- ・吉田絵理, 山崎真奈美, 小林正子, 兒玉桃子, 金 美

珍, 上西一弘, 石田裕美: 初経年齢と身体発育との関連について - 発育グラフからの検討 -, 日本発育発達学会, 東京 (2011)

- ・伊藤早苗, 石田裕美, 上西一弘, 福岡秀興: 出生体重と高校 3 年生時の血清 HDL および LDL コレステロール値との関係. 日本栄養改善学会, 広島 (2011)
- ・Kodama. M., Ishida. H., Uenishi. K., Konishi. M.: Effect of the frequency of exercise and calcium intake on calcaneal bone states measured by using QUS methods in Japanese adolescent. 11th Asian Congress of Nutrition, Singapore (2011)

3. 英語活動の実践に役立つ食育を題材とした ICT 教材開発に関する研究

(研究期間 平成21年度～平成23年度)

1) 構成員

研究代表者

女子栄養大学教授 武藤志真子 (健康情報科学研究室)

研究分担者

女子栄養大学

准教授 藤倉 純子 (健康情報科学研究室)

帝塚山学院大学

准教授 吉本 優子

東京電機大学

教授 中山 洋

愛国学院短期大学

助教 神田 聖子

国民大学 (大韓民国)

准教授 Sang-Jin Chung

2) 研究実績の概要

平成22年度の結果では、国際交流を含めた「食を題材とした英語活動」は児童のコミュニケーション（英語）能力を養うことが示唆された。しかし、食に関する項目においては統計的な変化はほとんどみられなかった。原因の1つに、英語表記のみの食物選択ソフトウェアの活用は、児童にとって情報量が多く、操作が困難であったと考えられる。そこで、23年度は食物選択を容易にできるよう料理区分数を減らし、一画面に多くの料理を提示できる簡易版を作成した。その後、簡易版食物選択ソフトウェアを活用した「食を題材とした英語活動」を実施し、日本と同じプログラムを受けた大韓民国の小学生と国際交流を行なった。質問紙調査は両国の小学生を対象に事前調査、中間調査（交流前）、事後調査（交流後）の3回実施した。両校の児童とも国際交流に高い関心と興味をよせた。23年度の特徴は、22年度には設けられなかった対照群を設けられたことにより、日本の同一小学校において国際交流実施クラスと未実施のクラスによる比較が可能となったことである。

教材に関する回答では両群において9割以上の児童が「操作が簡単である、楽しかった」と回答し、食育と英語活動に求められる教材充実の必要性に貢献できたと考える。3回の調査時に共通して行なわれた学習への興味に関する項目では、事前調査と中間・事後調査を比べたところ、非交流群では統計的に望ましい変化を示した項目はなかったが、交流群では食・栄養と英語の両方において良好な変化を示した。中間調査における群間比較では、交流群が非交流群に比べて栄養バランスに関する項目で有意に良好な回答を示した。また、交流群は交流前に比べて、交流後に韓国の食事に対する興味が統計的に高い値を示した。以上により、ICT教材を活用した食育プログラムは、児童の食・栄養と英語の興味と理解を深めることが明らかとなり、異文化の受容に繋がることが示唆された。

3) 研究発表

<雑誌論文>

- ・Seiko Kanda, Kyohei Chino, Yuko S. Yoshimoto, Junko Fujikura, Ji Hyoung Choi, Sang-Jin Chung, Hiroshi Nakayama, Shimako Muto: The educational effect of shokuiku (food and nutrition education) taught in English as a form of international exchange in Japanese elementary schools. *Jpn. J. Health Hum. Ecol.* **78**(4), 91-102 (2012)

<学会発表>

- ・千野恭平 他：食品から三色分類への訓練を可能にする食育支援システムの開発．日本教育工学会，東京（2011）

4. B群レンサ球菌に対する感染防御に関わる分子の解析

（研究期間 平成23年度～平成25年度）

1) 構成員

研究代表者

女子栄養大学教授 高橋 信二（微生物学研究室）

研究分担者

女子栄養大学教授 藤巻わかえ（人間医科学研究室）

准教授 川村 堅（公衆衛生学研究室）

専任講師 青柳 祐子（微生物学研究室）

東海大学 教授 松下 操

米国Utah大学教授 John F. Bohnsack

2) 研究実績の概要

B群レンサ球菌（GBS）は新生児の重篤な全身感染症の原因である。本菌に対する感染防御は、主に補体

C3bや抗体によるオプソニン化と、食細胞による食食殺菌によって担われている。GBS III, V型株では型特異IgGと補体L-フィコリンの間に協調的オプソニン食食殺菌効果が認められ、一方、Ia, Ib型では同様の効果は認められない。

本年度は以下について研究を行った。

- 1) III, V型株について、Fractional bactericidal indexを指標としてオプソニン食食殺菌の評価を行った。すなわち、莢膜多糖体結合セファロースと抗L-フィコリンmAb結合セファロースを用いて臍帯血プール血清から型特異IgGとL-フィコリンを吸収除去した。この血清に種々濃度に型特異IgGとL-フィコリンを加えてIII, V型株をオプソニン化した後、好中球による殺菌率を測定した。実験の結果、型特異IgGとL-フィコリンの相乗効果や相加効果をFBIとして評価可能であった。さらに、早産児と満期産児における補体活性（CH50）の差が、オプソニン食食殺菌に大きく影響することを示唆する成績を得た。
- 2) Ia, Ib型株について、細胞壁タンパク質に特異的な抗体をスクリーニングした。すなわち、各型株のオプソニン化細胞からIgGを溶出し、SDS-PAGEにより分画した細胞壁タンパク質に対する特異性をウエスタンブロットによって評価した。実験の結果、臍帯血のオプソニン食食殺菌に関わる特異抗体の存在を示唆する成績は得られなかった。
- 3) 疫学研究については、日本小児科学会研修施設（519施設）に文書（10月18日付）で感染児血清等の提供について協力要請を行った。

3) 研究発表

<雑誌論文>

- ・Fujieda, Aoyagi, *et al.*: L-ficolin and capsular polysaccharide-specific IgG in cord serum contribute synergistically to opsonophagocytic killing of serotype III and V group B streptococci. *Infection and Immunity*, **80**, 2053-2060 (2012)

<学会発表>

- ・高橋信二：血液L-フィコリン濃度が低値であることは新生児B群レンサ球菌の危険因子となり得る．第43回レンサ球菌感染症研究会，名古屋（2011）
- ・青柳祐子：B群レンサ球菌III, V型のオプソニン食食殺菌における臍帯血血清の補体L-フィコリンと型特異IgGの相乗効果．第86回日本感染症学会総会，長崎（2012）

<図 書>

- ・高橋信二，青柳祐子：自然免疫における補体（第4章），補体への招待（大井洋之，木下タロウ，松下 操 編）．メジカルビュー社（2011）

5. 糖尿病性足病変における酸化ストレス指標を用いた病態評価と周術期栄養管理に関する基礎研究

(研究期間 平成23年度～平成25年度)

1) 構成員

研究代表者

女子栄養大学

専任講師 日笠 志津 (生物有機化学研究室)

研究分担者

埼玉医科大学教授 市岡 滋

助教 石川 昌一

2) 研究実績の概要

糖尿病性足病変は、今後、罹患者の急増が懸念される疾患の一つである。本疾患の重症例に対する最終治療手段は下肢切断であり、下肢救済においては局所に対する適切な対症療法に加え、診療科や職種の枠を超えた集学的治療が求められているが、本疾患治療に対する栄養療法については十分な検討がなされていない。平成22年1月～12月に研究対象施設で治療を受けた足潰瘍患者40名についてレトロスペクティブに検討した結果、創閉鎖術1ヵ月後の治癒の有無において、低栄養指標の一つである血清アルブミン濃度 (g/dL) が治癒群 (3.1 ± 0.6) に比べ非治癒群 (2.5 ± 0.6) で有意に低値 ($p < 0.01$) であり、低栄養による治癒遅延の危険性が示唆された。本

研究では、より詳細な治癒遅延判定・予後予測に役立つ指標の策定を目的として、創傷治癒に不可欠とされる微量栄養素ならびに生体酸化ストレス (d-ROMs 値) と抗酸化力 (BAP 値) に着目し、術前・術後データの蓄積を試みた。しかし、平成23年度は本研究の対象条件に該当する症例を十分に確保することができなかったため、研究協力の同意が得られた10名の足潰瘍患者 (非糖尿病患者含む、採血時期不一致) について血清ビタミンC (VC) 濃度、d-ROMs 値、BAP 値を比較した。VC 濃度の平均値は 0.26 ± 0.22 mg/dL といずれも基準外低値であった。d-ROMs 値は 419 ± 54 U.CARR (正常 200～300 U.CARR) であり、中程度以上の酸化ストレス状態にあることが示された。BAP 値は $2,132 \pm 234$ μ mol/L であり、抗酸化力が不足とされる $1,800$ μ mol/L を下回る症例はいなかった。10名のうち、術前と術後データが得られた3名について各測定値の変化を観察した。術前に比べてVC濃度は術後1週間目に低下、術後2週間目に回復傾向、潜在的抗酸化能力の指標となるRB比 (d-ROMs $\div$ BAP) は術後時間経過とともに改善 (低下) する傾向が認められ、酸化ストレス指標が本疾患の病態評価に活用し得ることが示された。

3) 研究発表

<学会発表>

- ・石川昌一：褥瘡患者の二期的手術における栄養評価. 日本静脈経腸栄養学会, 神戸国際会議場 (2012)