

臨床利用分野

Division of Clinical Application

教授	浜崎 智仁	Professor	Tomohito Hamazaki (M.D.,Ph.D.)
准教授	渡辺 志朗	Associate Professor	Shiro Watanabe (Ph.D.)
助手	長澤 哲郎	Assistant Professor	Tetsuro Nagasawa (Ph.D.)
技術補佐員	武部 鎮子	Research Assistant	Shizuko Takebe

◇研究目的

脂質代謝制御を基盤とした漢方薬および天然薬物の臨床利用を目指して、以下のテーマについて研究している。

- 1) 天然薬物（特に魚油中の DHA・EPA）の臨床的有効性について
- 2) より安全で有効な動物胆の探索とその発展的利用のための基礎的研究
- 3) 非ステロイド性抗炎症剤による小腸粘膜傷害に対する漢方薬および脂質の影響

◇研究概要

- I) EPA・DHA が行動あるいは各種疾患に及ぼす影響を疫学調査あるいは介入試験による漢方薬の検討。
- II) 異なる動物種由来の胆汁の脂質代謝に対する影響が大きく異なることを明らかにした。この機構をリピドミクス解析と遺伝子発現解析法を組み合わせるために明らかにするための研究を進めている。
- III) 非ステロイド性抗炎症剤による実験的小腸粘膜傷害反応を増悪させる漢方薬の存在を明らかにした。その機構を胆汁酸代謝や脂質メディエーター産生の面から明らかにするための研究を進めている。

◇著書

- 1) 浜崎智仁訳：「コレステロール 嘘とプロパガンダ」ミッシェル・ド・ロルジュリル著、篠原出版新社、東京、2009。
- 2) Ogushi Y., Hamazaki T., Kirihara Y.: Blood Cholesterol as a Good Marker of Health in Japan. A Balanced Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio, Cholesterol and Coronary Heart Disease. by Simopoulos AP, De Meeser F. (ed.), 100: 63-70, World Rev Nutr Diet. Karger, Basel, 2009.

◇原著論文

- 1) Hamazaki T., Suzuki N., Widyowati R., Miyahara T., Kadota S., Ochiai H., Hamazaki K.: The Depressive Effects of 5,8,11-Eicosatrienoic Acid (20:3n-9) on Osteoblasts. *Lipids*. 44: 97-102, 2009.

Abstract: In cases of essential fatty acid deficiency, 5,8,11-eicosatrienoic acid (Mead acid, 20:3n-9) is

synthesized from oleic acid as a 20-carbon analog of arachidonic acid. It was reported that 20:3n-9 levels were markedly higher in human fetal cartilage than in the muscle, liver and spleen. We, therefore, hypothesized that 20:3n-9 decreased osteoblastic activity. Goldfish scales were incubated either with 20:3n-9 or with oleic acid at 15 degrees C for 6 and 18 h. Both osteoblastic and osteoclastic activities in the scale were assessed by measuring alkaline phosphatase (ALP) and tartrate-resistant acid phosphatase, respectively. MC3T3-E1 cells (an osteoblast cell line derived from the mouse) were incubated with 20:3n-9 or oleic acid at 37 degrees C for 6 and 18 h. ALP activity in cell lysate was measured. In the case of experiments with scales, 20:3n-9 (1-100 µM) significantly suppressed osteoblastic activity after 6 and 18 h of incubation, whereas oleic acid did not change this activity. Osteoclastic activity was not affected either by 20:3n-9 or by oleic acid. In the case with the cell line, osteoblastic activity was again significantly decreased with 20:3n-9 (10-30 µM) after 6-h incubation but not after 18 h incubation. The presence of 20:3n-9 in fetal cartilage may be important for the prevention of calcification in the cartilage. 20:3n-9 could be applied to some clinical situations where bone formation should be inhibited.

2) **Hamazaki K., Terashima Y., Itomura M., Sawazaki S., Inagaki H., Kuroda M., Tomita S., Hirata H., Hamazaki T.: The relationship between n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and pulse wave velocity in diabetic and non-diabetic patients under long-term hemodialysis. A horizontal study. Clin Nephrol., 71: 508-513, 2009.**

Abstract: BACKGROUND: Diabetes mellitus (DM) and deficiency in n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (n-3 LCPUFAs) are known to increase the incidence of cardiovascular disease (CVD). However, it has not yet been reported whether n-3 LCPUFAs are related to arteriosclerosis in patients under long-term hemodialysis (HD). METHODS: Pulse wave velocity from the brachium to the ankle (baPWV) was measured as a marker of arteriosclerosis with a volume-plethysmographic apparatus in 147 long-term HD patients (non-diabetic (non-DM): 51 males/42 females, 62 +/- 14 y; and DM: 33 males/21 females, 67 +/- 9 y). The fatty acid composition of the total phospholipid fraction from washed RBCs was analyzed by gas chromatography. Analyses were adjusted for age, sex, diastolic blood pressure, pulse, body mass index, duration of HD treatment, smoking status, LDL/HDL-cholesterol ratios and diabetes mellitus (DM). RESULTS: The mean baPWV was 18.9 +/- 5.2 and 23.7 +/- 6.3 m/s in non-DM and DM patients, respectively. The mean baPWV in DM patients was significantly higher than that of non-DM patients after adjustment (p = 0.0002). Multiple regression analysis showed that there was a significant inverse association between baPWV and docosahexaenoic acid (DHA) levels (p = 0.017) and DHA/arachidonic acid (AA) ratios (p = 0.012) in RBC in non-DM patients after adjustment but not in DM patients. CONCLUSIONS: We suggest that n-3 LCPUFAs may be a negative risk factor of CVD also in non-DM HD patients. In DM patients the effects of n-3 PUFAs on the vascular system became undetectable probably because DM overwhelmingly affected PWV. Further studies in a prospective manner are necessary.

3) **Watanabe S., Kamei T., Tanaka K., Kawasuji K., Yoshioka T., Ohno M.: Roles of bile acid conjugates and phospholipids in in vitro activation of pancreatic lipase by bear bile and cattle bile. J. Ethnopharmacol. 125: 203-206, 2009.**

Abstract: ETHNOPHARMACOLOGICAL RELEVANCE: Bear bile (BB) originally used as a traditional Chinese medicine has also been adopted in Japan as a traditional home remedy mainly for gastrointestinal problems due to impaired digestion. However, recently, efforts have been made to find alternatives to BB for ecological and ethical reasons. AIMS OF THE STUDY: To find alternatives to BB for facilitating fat digestion, we compared the potency of cattle bile (CB) or synthetic mixtures of major bile components to activate pancreatic lipase with that of BB. MATERIALS AND METHODS: The compositions of bile acid conjugates and phospholipids in BB and CB were determined by high-performance liquid chromatography and thin layer chromatography, respectively. The effects of BB and CB as well synthetic mixtures of bile acid conjugates and phospholipids on pancreatic lipase activity in vitro were examined. RESULTS: BB and CB contained markedly different types and quantities of bile

acid conjugates and phospholipids, although the potencies of BB and CB to activate pancreatic lipase were not significantly different. The potency of BB to activate pancreatic lipase was reconstituted by the major bile acid conjugates and phospholipids found in BB. In contrast, only bile acid conjugates found in CB could reconstitute its potency to activate pancreatic lipase. CONCLUSIONS: Our observations indicate that CB or the synthetic mixture of bile components can be used as an alternative to BB for facilitating fat digestion.

◇総説

- 1) 浜崎智仁：血清コレステロール値に上限を設けることはほとんど無意味，脂質栄養学，18: 33-50, 2009.
- 2) 浜崎智仁：コレステロールは低いと危険，食品工業 1 月 15 日号，89-96, 2009.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- * 1) Hamazaki T.: Effect of Nutrition on Mood and Behavior. 19th International Congress of Nutrition, 2009, 10, 4-9, Bangkok. (Invited Lecture)
- * 2) Hamazaki T.: The effects of cholesterol and PUFAs on coronary heart disease in Japan. 19th International Congress of Nutrition, 2009, 10, 4-9, Bangkok. (Invited Lecture)
- * 3) Hamazaki T.: Omega-3 Fatty Acids, Cardiovascular Health, bleeding safety. Nutritional Armor for the Warfighter: Can Omega-3 Fatty Acids Enhance Stress Resilience, Wellness and Military Performance? 2009, 10, 13-14, NIH, U.S.A. (Invited Lecture)
- * 4) Hamazaki T.: Fish Oil and Aggression. NHG Annual Scientific Congress. 2009, 10, 16-17, Singapore. (Invited Lecture)
- 5) 浜崎 景, 寺島嘉宏, 糸村美保, 澤崎茂樹, 稲垣 均, 黒田昌宏, 富田 新, 平田 仁, 浜崎智仁：透析患者において血中 n-3 系多価不飽和脂肪酸が生命予後に及ぼす影響. 第 43 回富山県公衆衛生学, 2009, 2, 4, 富山.
- 6) 渡辺志朗, 田中 謙, 亀井貴志, 松野加奈子, 川筋邦夫, 吉岡 毅, 大野正広：熊胆および牛胆による膵臓リパーゼ活性における胆汁酸とリン脂質の役割, 日本薬学会第 129 年会, 2009, 3, 26-28, 京都.
- 7) 石川宏則, 阿部将平, 渡辺志朗：動物胆汁がジクロフェナクナトリウムにより誘導される小腸粘膜傷害に及ぼす影響, 日本薬学会第 129 年会, 2009, 3, 26-28, 京都.
- 8) 田中 謙, 渡辺志朗, 亀井貴志, 伊奈隆年, 小松かつ子：多変量解析による生薬評価指標の開発(2)－甘草エキス中のリパーゼ阻害活性成分－, 日本薬学会第 129 年会, 2009, 3, 26-28, 京都.
- 9) 小松史明, 守田雅志, 田村 文, 渡辺志朗, 下澤伸行, 今中常雄, ペルオキシゾーム膜 ABC タンパク ABCD1 欠損マウスにおける極長鎖脂肪酸蓄積の分子機構, 日本薬学会第 129 年会, 2009, 3, 26-28, 京都.
- 10) 浜崎 景, 寺島嘉宏, 糸村美保, 澤崎茂樹, 稲垣 均, 黒田昌宏, 富田 新, 平田 仁, 浜崎智仁：透析患者において血中 n-3 系多価不飽和脂肪酸が生命予後に及ぼす影響, 第 79 回日本衛生学会学術総会, 2009, 3, 30, 東京.
- * 11) 浜崎智仁：情動と ω3 系多価不飽和脂肪酸, 第 105 回日本精神神経学会学術総会, シンポジウム 7 「ω3 系多価不飽和脂肪酸と精神疾患」 2009, 8, 21-23, 大阪.
- 12) 渡辺志朗, 田中 謙, 亀井貴志, 松野加奈子, 川筋邦夫, 吉岡 毅, 大野正広：熊胆および牛胆による膵臓リパーゼ活性における胆汁酸とリン脂質の役割, 和漢医薬学会, 2009, 8, 29-30, 千葉.
- 13) 伊奈隆年, 渡辺志朗, 大野正広：牛胆がマウスにおける血中トリアシルグリセロールおよび総コレステロール濃度に及ぼす影響, 和漢医薬学会, 2009, 8, 29-30, 千葉.
- 14) 石川宏則, 阿部将平, 渡辺志朗：動物胆汁がジクロフェナクナトリウムにより誘導される

- 小腸粘膜傷害に及ぼす影響, 和漢医薬学会, 2009, 8, 29-30, 千葉.
- 15) 浜崎智仁: 無(低)炭水化物食の意義, 日本脂質栄養学会第18回大会, 2009, 9, 4-5, 東京.
(招待講演)
- * 16) 浜崎智仁: コレステロールを低下させる必要はありません, プレスセミナー「コレステロール低下医療と脂質栄養の方向転換」, 金城学院「脂質栄養」ORC, 2009, 10, 20, 東京.
- 17) 川道美里, 小松史明, 守田雅志, 渡辺志朗, 今中常雄: Fatty acid elongation activity in brain from ABCD1-deficient mouse, 第83回日本生化学会大会, 2009, 12, 7-10, 神戸.

◇共同研究

国内

- 1) 岩崎 基: 国立がんセンター, 「多目的コホートにおける血液を用いた脳卒中・心筋梗塞のコホート内症例・対照研究」, 2006, 9-
- 2) 芝原 章: 大阪府立大学, 「トランス脂肪酸投与と脳の脂肪酸構成」, 2007, 12-
- 3) 奥山治美: 金城学院大学, 「脂質栄養と性差に関するオープンリサーチ」, 2007, 10-
- 4) 今中常雄: 富山大学大学院医学薬学研究部, 「ペルオキシゾーム異常による極長鎖脂肪酸の蓄積の機構解析」, 2009, 4-
- 5) 厚味厳一: 帝京大学薬学部, 「トランス脂肪酸による脂肪細胞のインスリン耐性形成の分子機構」, 2009, 10-

海外

- 1) 夏 瑠: 浙江中医学院, 「血中脂肪酸と骨折とのコホート研究」, 2005, 1-
- 2) Taslim N.A.: ハサヌディン大学, 「骨粗鬆症と脂肪酸」, 2005, 2-
- 3) 夏 瑠: 浙江中医学院, 「n-3系脂肪酸と睡眠時無呼吸症候群」, 2005, 11-

◇研究費取得状況

- 1) 多目的コホートでの血液脂肪酸構成から見た心筋梗塞・脳卒中の症例・対照研究, 平成21年度文部科学省科学研究費基盤(C) (代表: 浜崎智仁)
- 2) 脂質栄養と性差に関するオープンリサーチ, 私大学術研究高度化事業 (分担: 浜崎智仁)
- 3) 中高年者疾患に有効な富山県ブランド生薬および和漢薬方剤の開発研究, 富山県受託研究, 和漢薬・バイオテクノロジー研究 (分担: 渡辺志朗)
- 4) メタボリック症候群の改善に有用な牛胆配合OTCの開発研究, 地域イノベーション創生事業 (分担: 渡辺志朗)
- 5) 天然薬物の遺伝子解析等に基づく標準化, 知的クラスター創成事業(Ⅱ)広域化プログラム (分担: 渡辺志朗)

◇研究室在籍者

学部3年生: 湖間戸俊輔, 米山惇志

学部4年生: 吉田康彦

大学院修士2年: 石川宏則

大学院博士1年: 渡辺健一

大学院医学研究科4年: 寺島嘉宏

技術補佐員: 武部鎮子

事務補佐員: 浜谷裕子

受託研究員: 山崎美保 (ポリエン・プロジェクト(有) 2009.4-2010.3)

伊奈降年 (株) 廣貫堂 2009.4-2010.3)