

メタボリックシンドロームをコントロール

メタボリックシンドロームの問題点

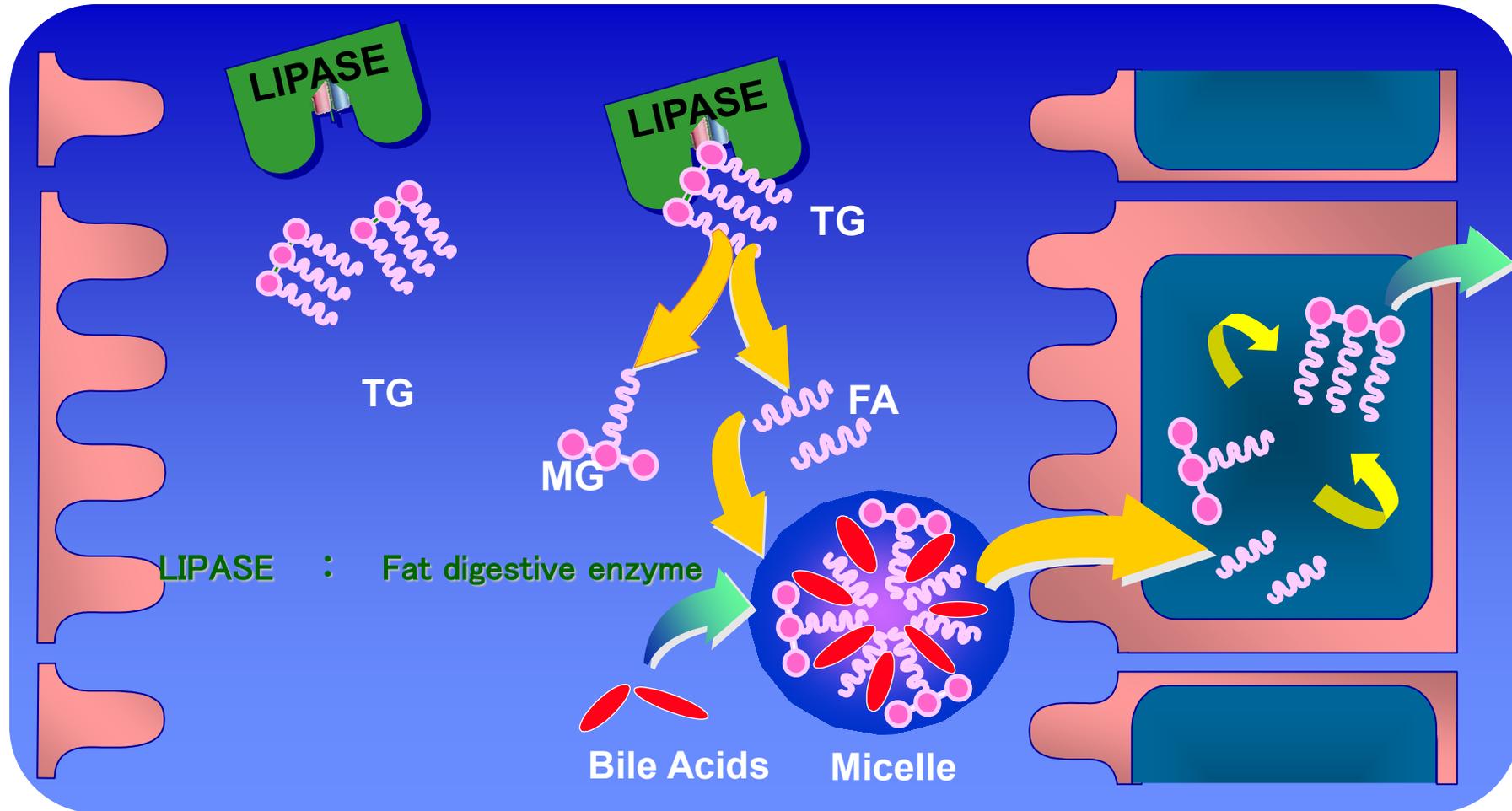
- 世界中で10億人以上の太りすぎの成人がいます。米国ではメタボリックシンドロームを持つ約5000万人がいます。
- **メタボリックシンドロームの主な特徴:**
 - 腹部肥満(腹部の過剰な脂肪)
 - 血中脂肪障害:高トリグリセリド、高LDLコレステロール、低HDLコレステロール
 - 血圧上昇
 - インスリン抵抗性または耐糖能障害(体がインスリンまたは血糖を適切に使用できない)
- **メタボリックシンドロームのパラメータ:**
 - ウエストサイズ:男性で90cm以上(米国:102cm)、女性で85cm以上(米国:88cm)
 - 血中性脂肪(TG):150mg/dL以上
 - 血糖値:100mg/dL以上



メタボリックシンドロームを予防する方法は？

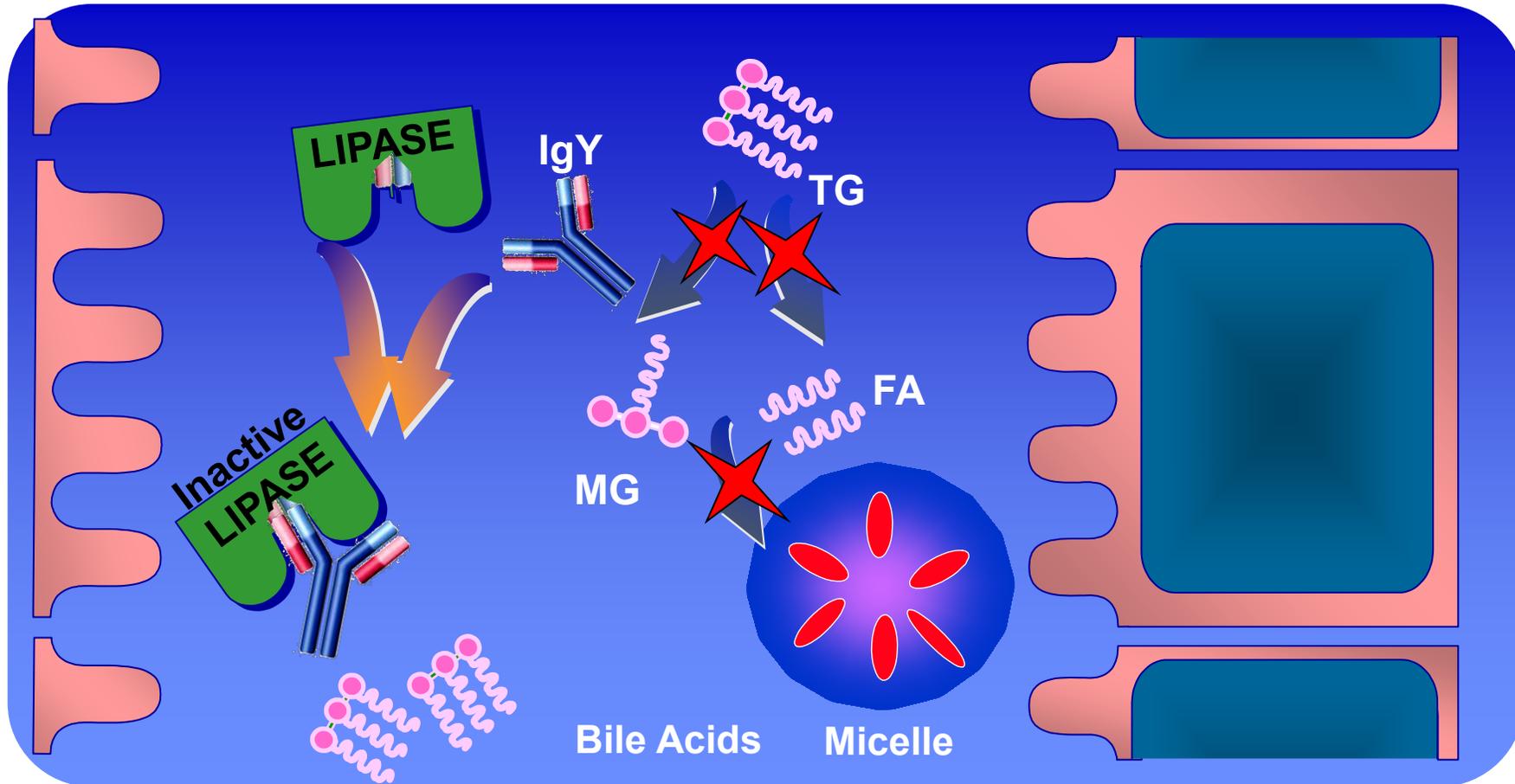
- 過体重と肥満の制御(体重減少)
- 身体活動を増やす
- 健康的な食事計画(より少ない脂肪とカロリーを取る)
- 薬物によって血中TGを減少させる(ほとんどの抗肥満薬は副作用を有する)

脂肪吸収メカニズム



FA = 脂肪酸;MG = モノグリセリド;TG = トリグリセリド。

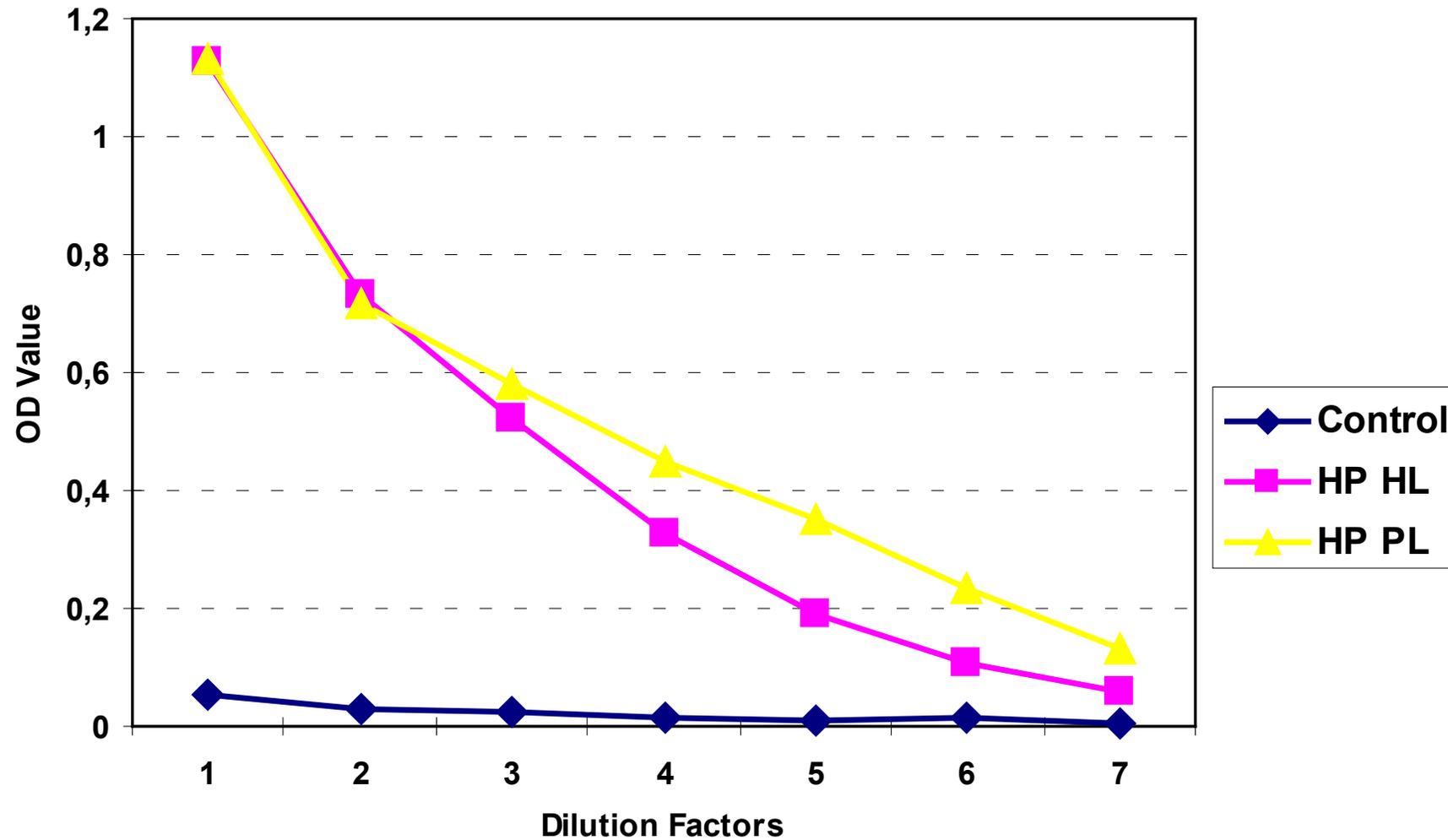
特定のIgY(LP)には、リパーゼを不活性化するIgYが含まれています



FA = 脂肪酸;MG = モノグリセリド;TG = トリグリセリド。

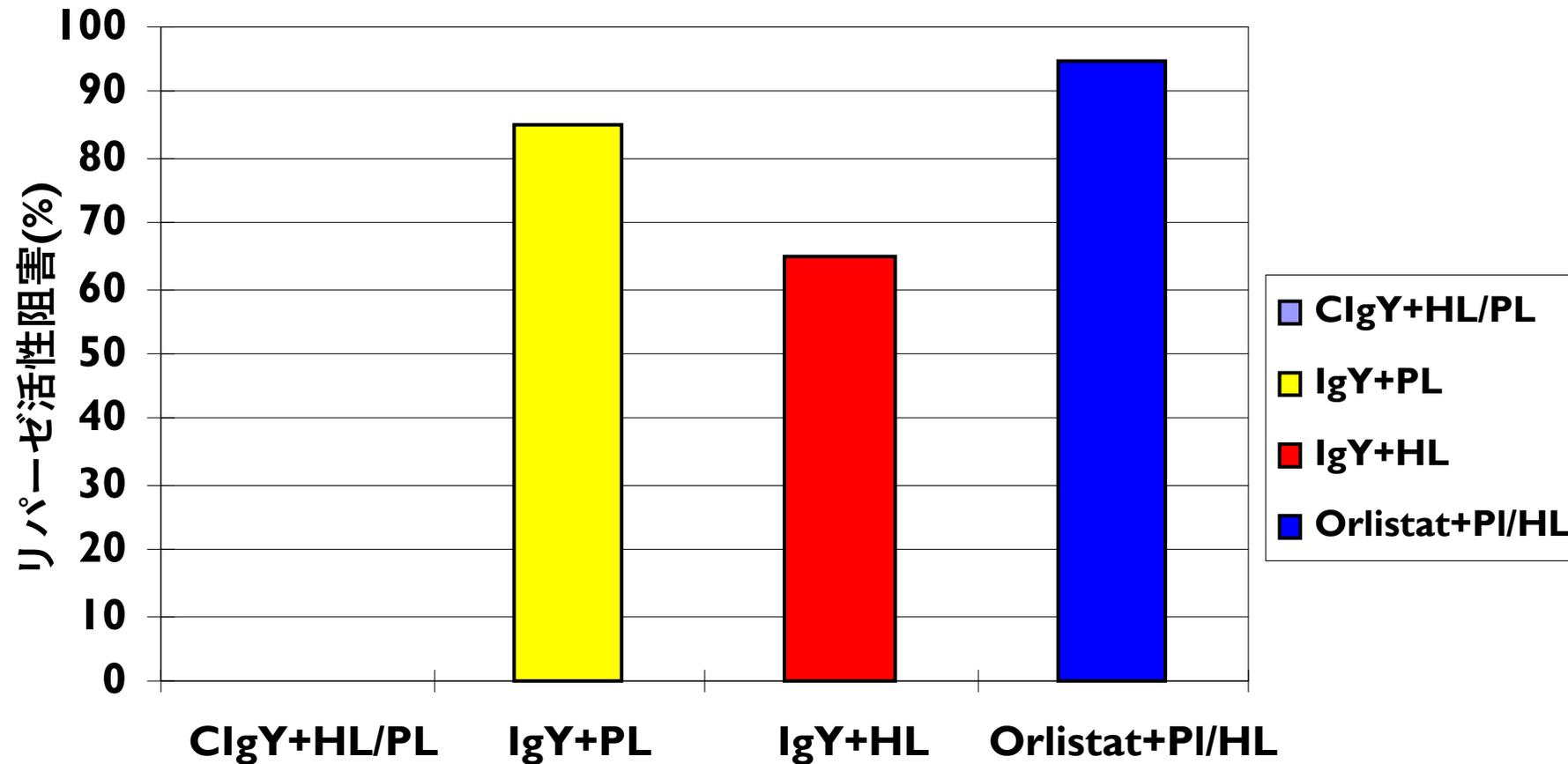
インビトロ試験:ヒトおよび動物由来のリパーゼに対する特異的
IgY(LP)の反応性および阻害効果

リパーゼに対する特異的IgY(LP)の反応性:ELISA



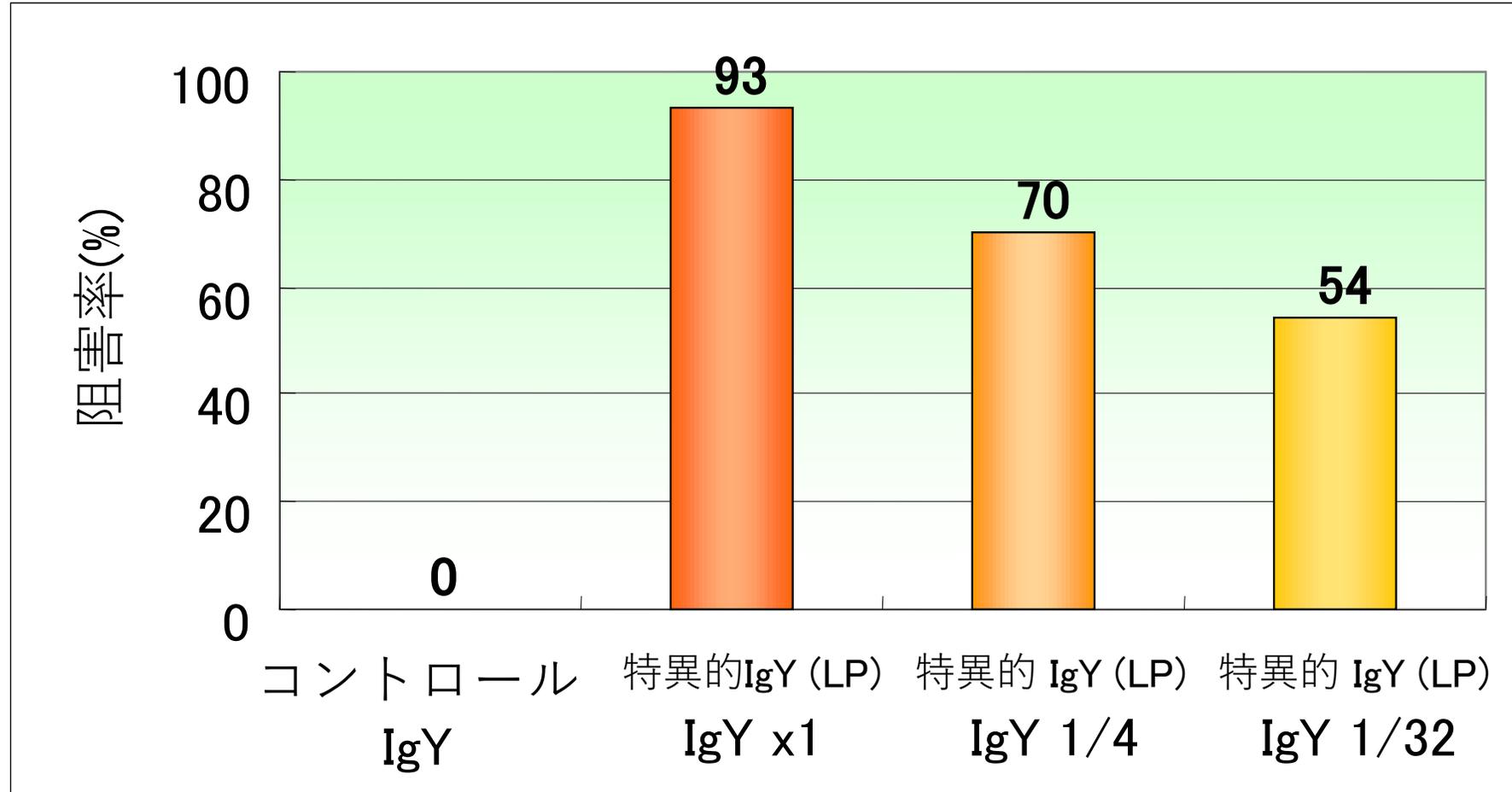
HL:ヒトリパーゼ;PL:ブタリパーゼ

インビトロのリパーゼ阻害:オルリスタットとの比較



PL: ブタリパーゼ; HL: ヒトリパーゼ

イヌリパーゼに対する特異的IgY(LP)の反応性



インビトロ試験の概要

- 特異的IgY(LP)は、異なる供給源からのリパーゼに対して広範な反応性を有する。
- 抗肥満オルリスタットと同様に、特異的IgY(LP)は、ヒトおよび動物由来のリパーゼに対して特異的な阻害活性を有する。この阻害活性により、特異的IgY(LP)は食品中の脂肪の血液への吸着を減少させる。

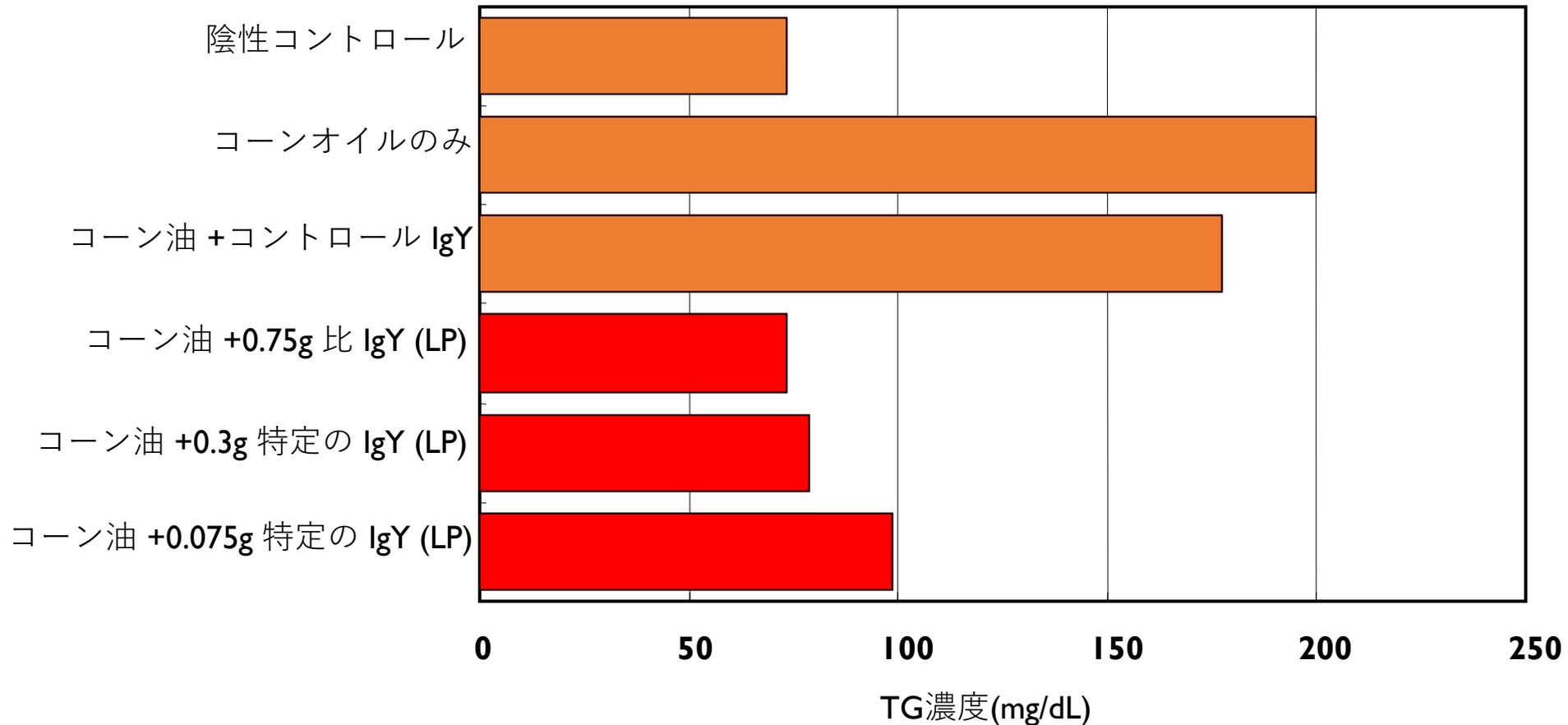
実験動物に対するインビボ試験

ラット研究:血中TG吸着に対する特異的IgY(LP)の影響

- 動物:ウイスターラット雄、6週齢;10匹/グループ
- コーン油を各ラットに種々の用量の特異的IgY(LP)と共に供給し、4時間後に血液を採取する。
- 血液中のTGLレベルを測定する



血液中のトリグリセリドの濃度



マウス試験1: 1回限りの適用後の特定のIgY(LP)の影響

• 方法:

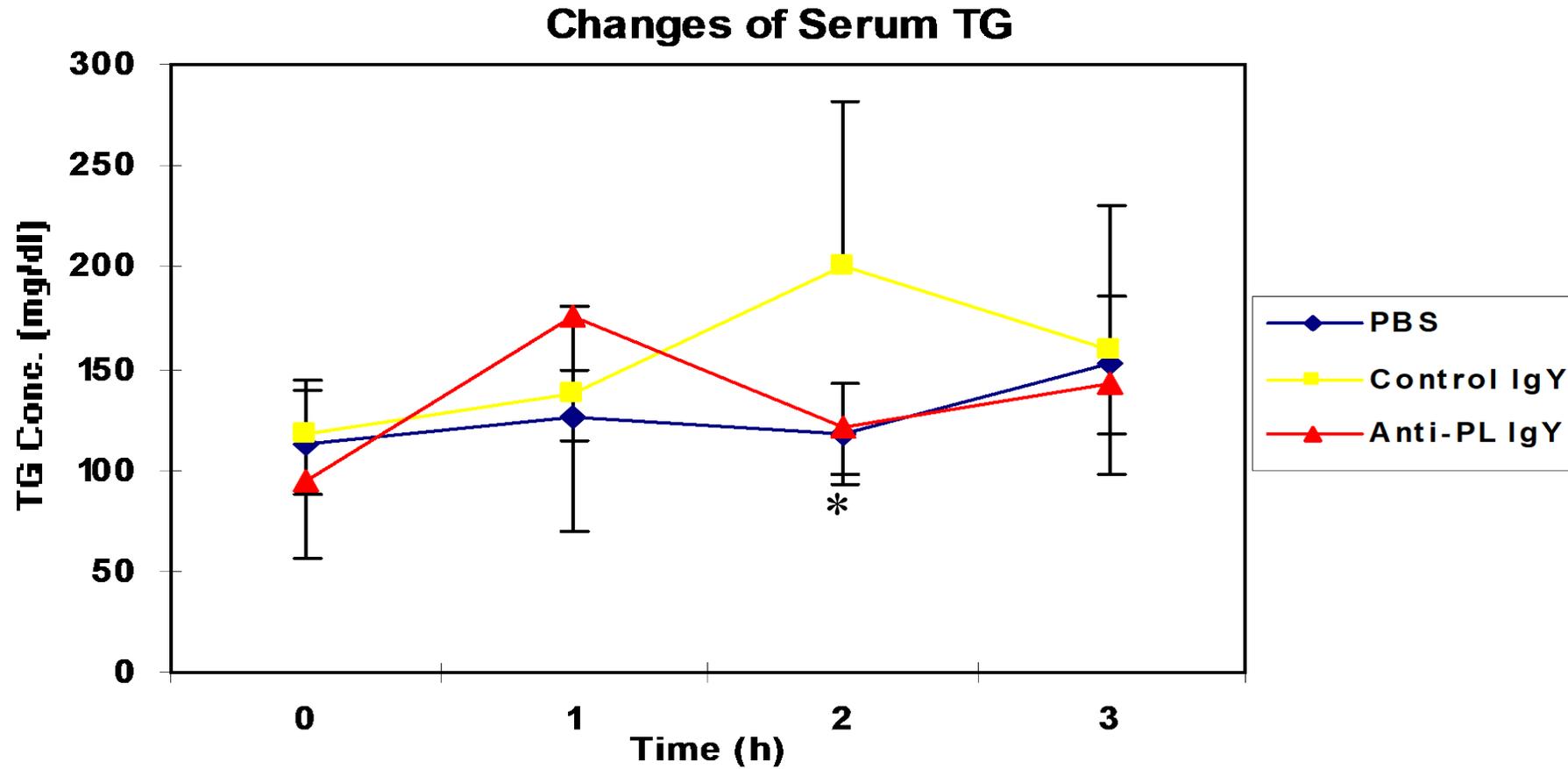
- マウス: **雄 C57BL/6J マウス**, 6 週齢 (22g 体重)
- マウスの数: 15 (5/群)
- 投与: 長い針によって15 mg 特異的IgY (LP) + 200 ul脂質
- 試験期間: 0、1、2、3時間での血液サンプル
- パラメーター: 血清濃度の測定:i)トリグリセロール、ii)コレステロール&iii)グルコース。

• グループ:

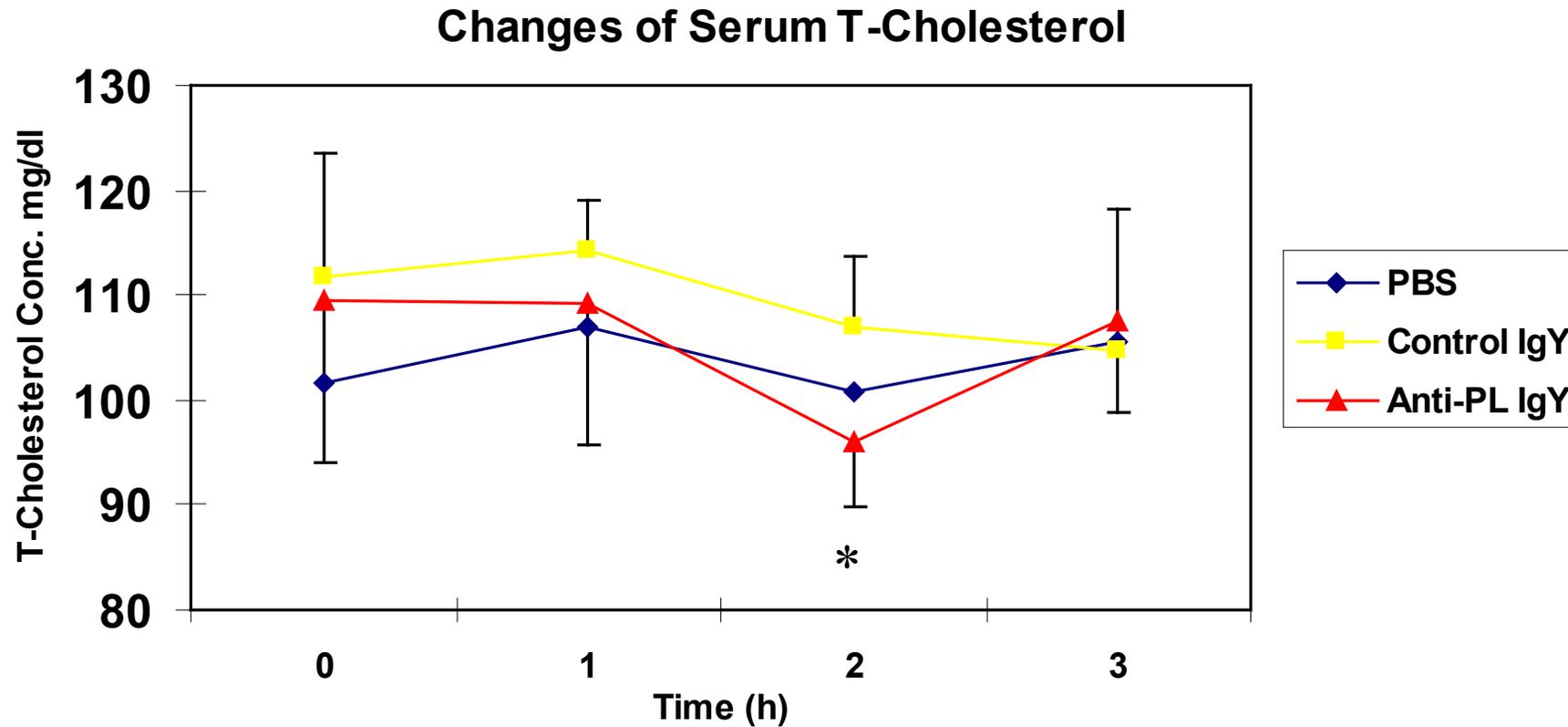
- a)陰性コントロール(PBS のみ)
- b)コントロールIgY + 脂質エマルジョン
- c) 特異的IgY (LP) + Lipid emulsion



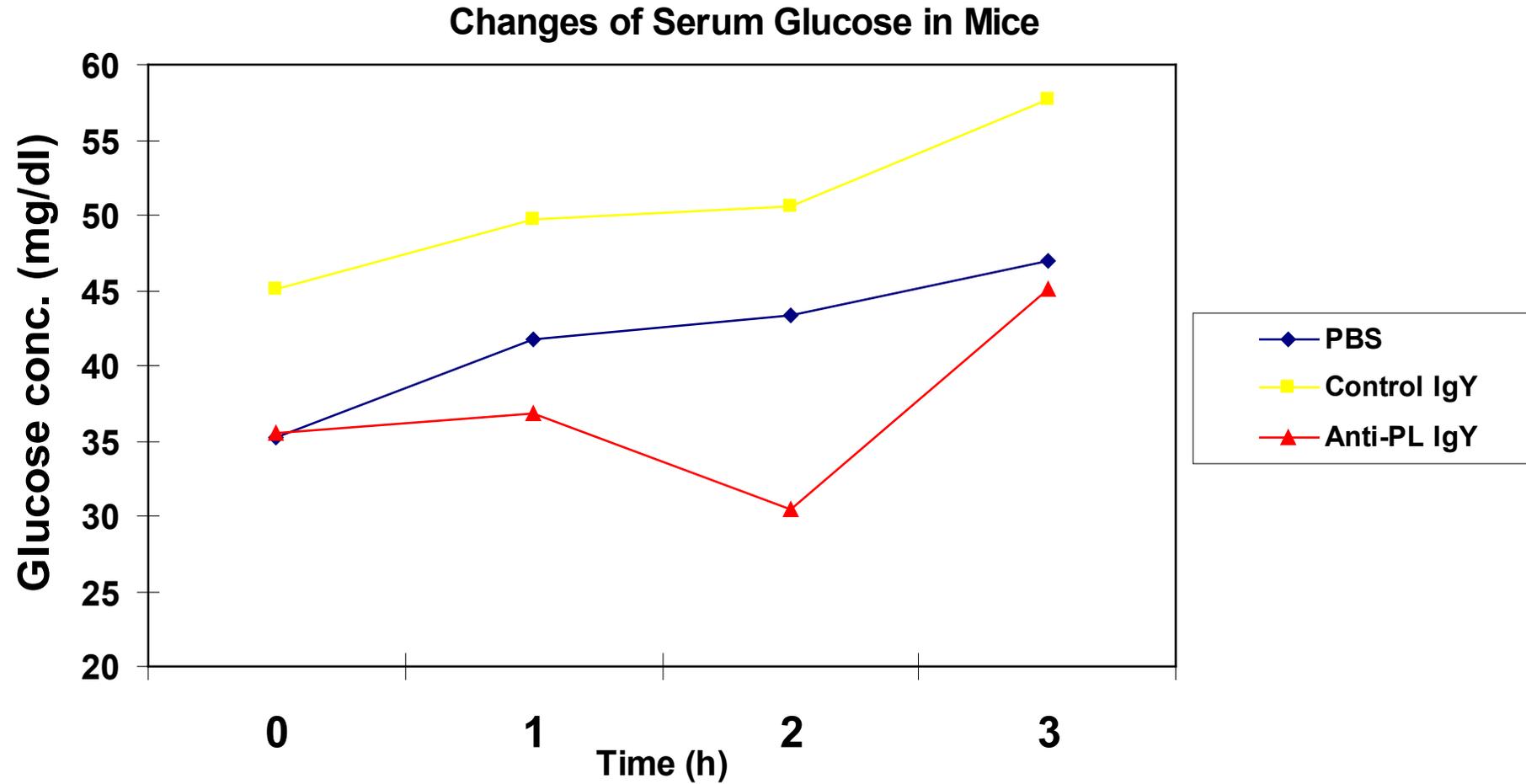
血清トリグリセリド(TG)に対する特異的IgY(LP)の効果



総血清コレステロールに対する特異的IgY(LP)の影響



血清グルコースに対する特異的IgY(LP)の効果



マウス試験2: 中期間試験

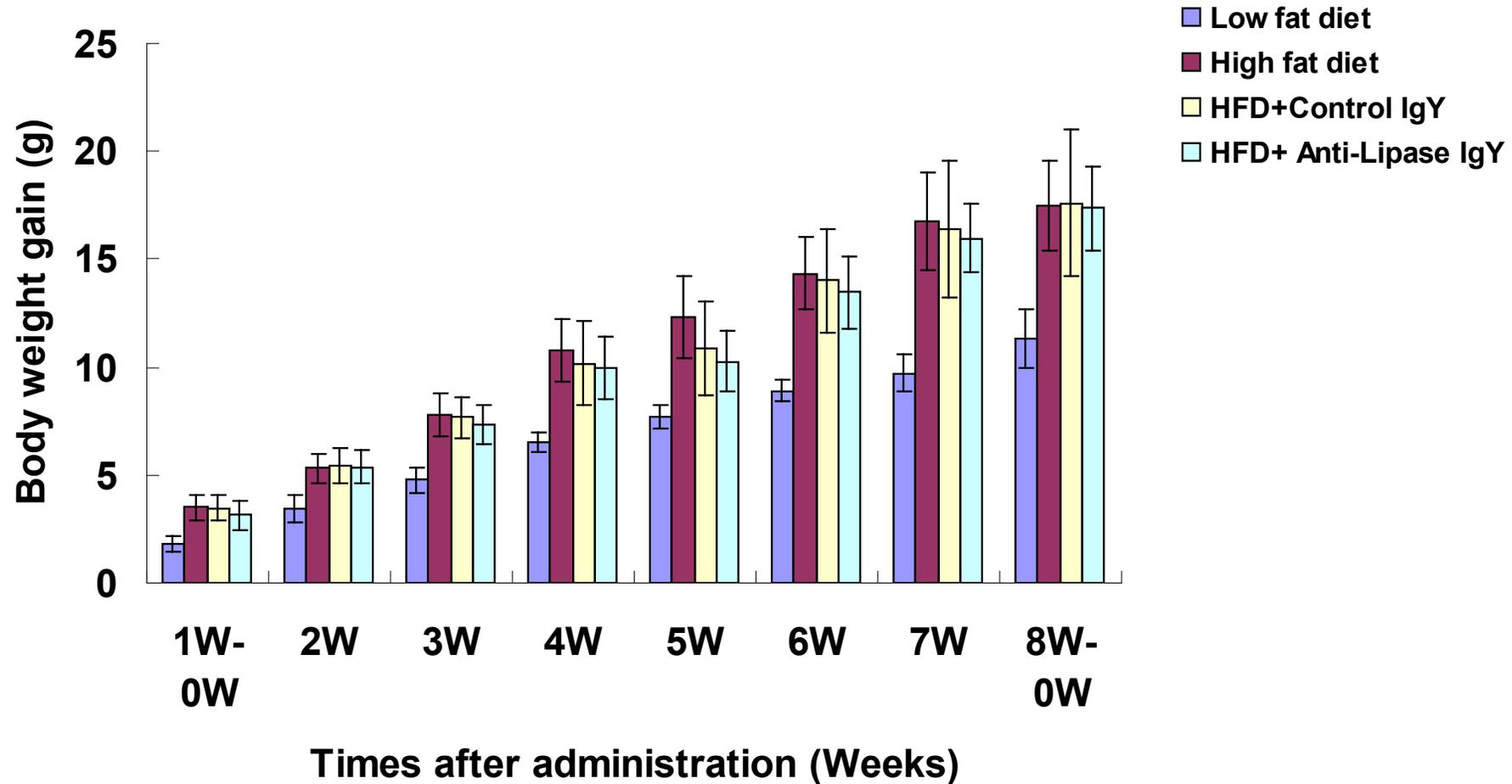
詳細:

- マウス系統: 雄 C57BL/6Jマウス
- 年齢: 生後6週間(約体重: 22g/匹)
- IgY 管理: 実験的な高脂肪食と混合
- 特異的IgY(LP)の用量: 飼料中の2%
- 試験期間: 8週間
- マウス群: 4群 × 6匹
 - 低脂肪食
 - 高脂肪食
 - 高脂肪食+コントロールIgY
 - 高脂肪食+特定のIgY(LP)

実験食の構成

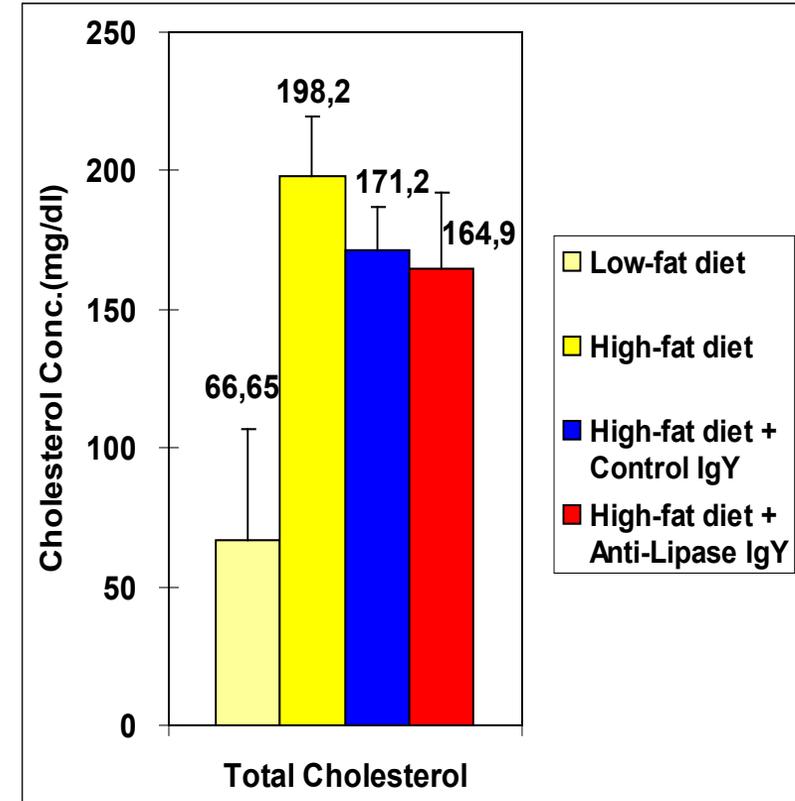
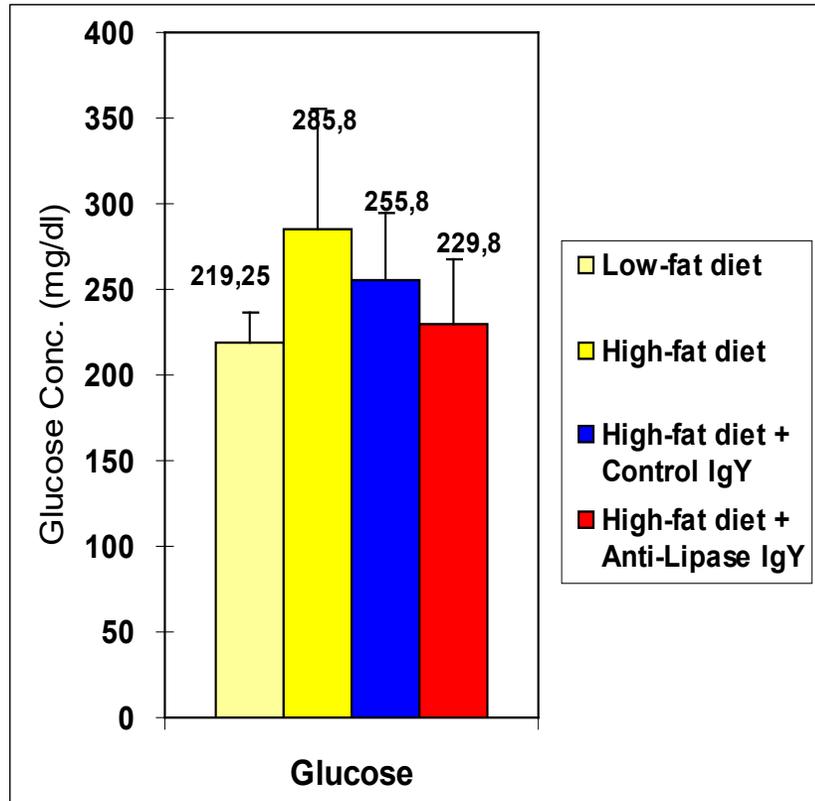
構成	低脂肪ダイエット	高脂肪ダイエット	高脂肪食 + コントロール IgY	高脂肪食 + 特定の IgY (LP)
水分 (%)	6.70	6.90	6.79	6.79
蛋白質 (%)	25.60	25.00	26.50	26.50
脂肪 (%)	4.00	32.04	32.03	32.03
繊維 (%)	3.80	2.90	2.90	2.90
灰分 (%)	4.90	4.00	3.99	3.99
炭水化物	50.50	28.80	28.70	28.70
エネルギー (kcal/100g)	340.40	506.80	506.07	506.07

マウスの毎週の体重増加に対する特異的IgY(LP)の影響

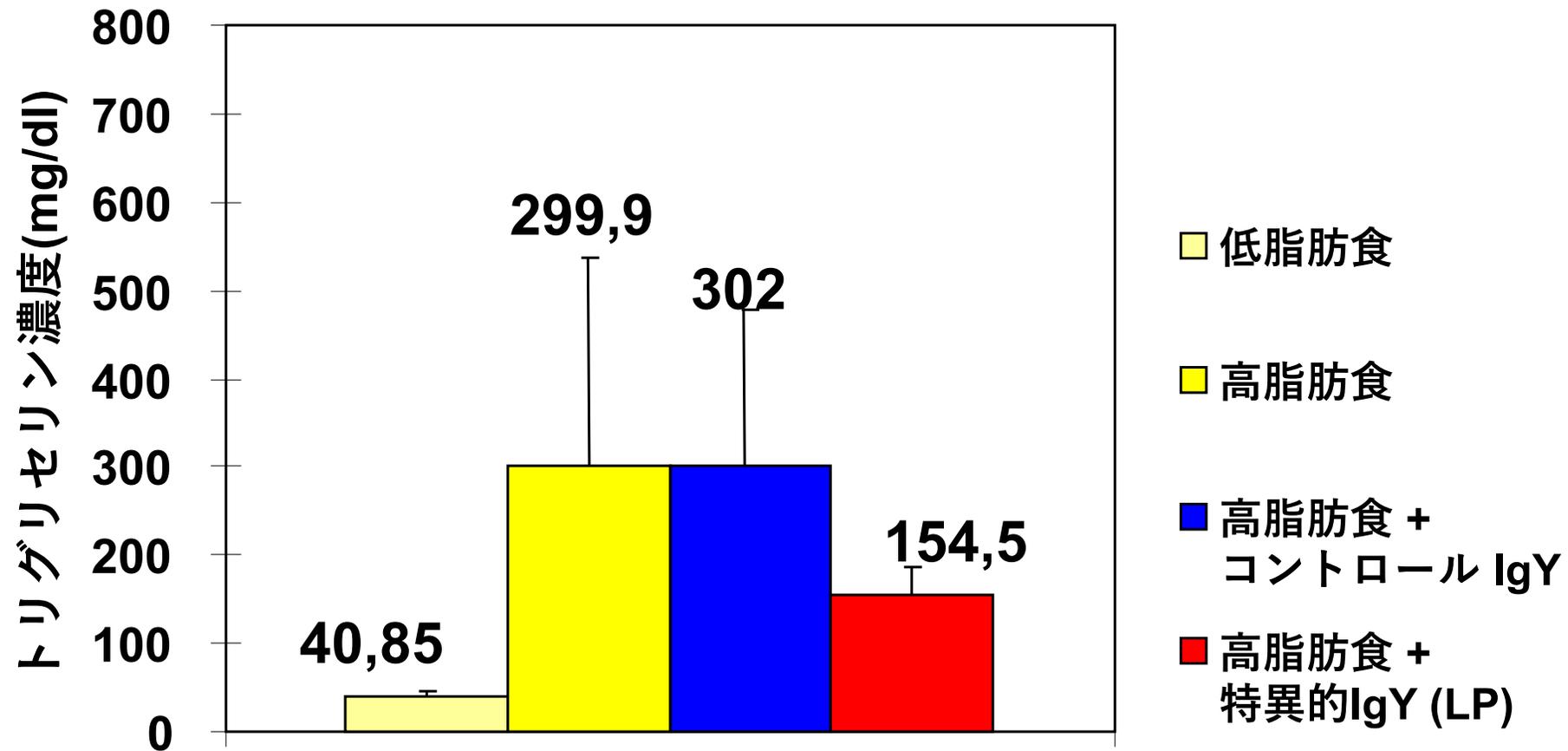


第4週から第6週にかけて見られる有意差

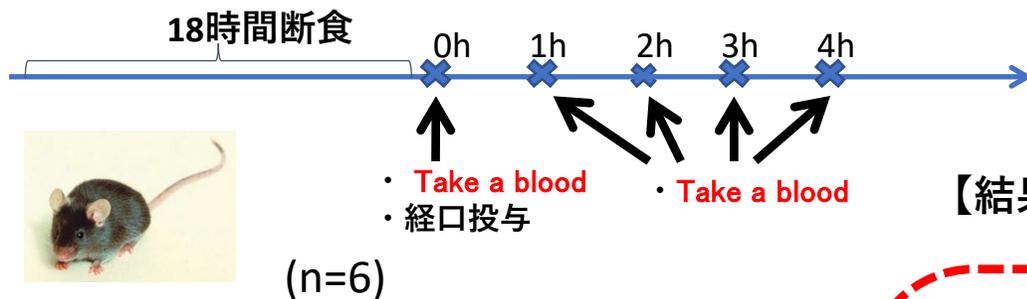
血糖値および総コレステロールに対する特異的IgY(LP)の影響



マウスの血中TGに対する特異的IgY(LP)の影響



【マウス試験3】経口投与する脂質エマルジョンに挑戦したマウスに対する特異的IgY(LP)の有効性



【】

マウス系統 雄 C57BL/6J
 年齢 6週間 (約20~25g)
 試験期間 (0,1,2,3,4h)での採血
 パラメーター 血清トリグリセリド

グループ・コントロールIgY +脂質エマルジョン(コントロール)
 ・特異的IgY (LP) + 脂質エマルジョン
 [0.7g IgY/10mL乳剤/ kg B.W.]

《脂質エマルジョン》

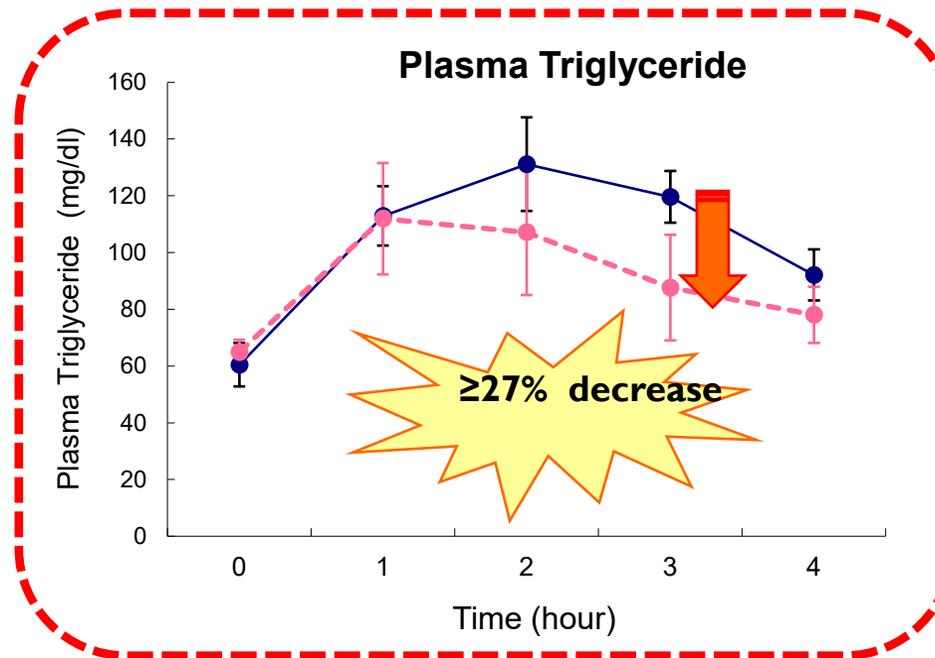
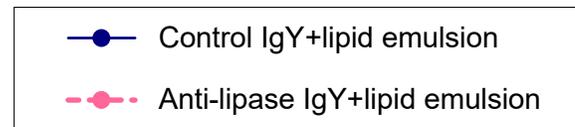
6mL コーン油
 80mg コール酸
 2mg オレイン酸コレステリル
 6ml D.D.W.

超音波処理
5分間

混合
5分間

+
IgY サンプル
(コントロール IgY または特異的IgY (LP))

【結果】



マウス試験4:特異的IgY(LP)の長期試験

《マウス系統》 C57BL/6J 雄マウス
《年齢》 6週齢 (初期体重, 20~25g)
《試験期間》 35日
《群》 3グループ(n = 8)
C) カゼイン高脂肪食:対照群
CY) コントロールIgY(0.2%)カゼイン高脂肪食に混合
AY) 特異的IgY(LP)(0.2%)カゼイン高脂肪食に混合



《飼料摂取量》 毎日
《前処理》 22 時間 (午前10時~翌午前8時) 採血前の断食
《採血》 28日目 (血漿トリグリセリド値測定)
《検死》 35日目
《テストパラメータ》
BWG, 飼料摂取量, 肝臓重量, 肝臓脂質
総WAT (腸間膜、精巣上体、腎周囲、後腹膜)
血漿トリグリセリド、コレステロール、血糖値およびインスリン値

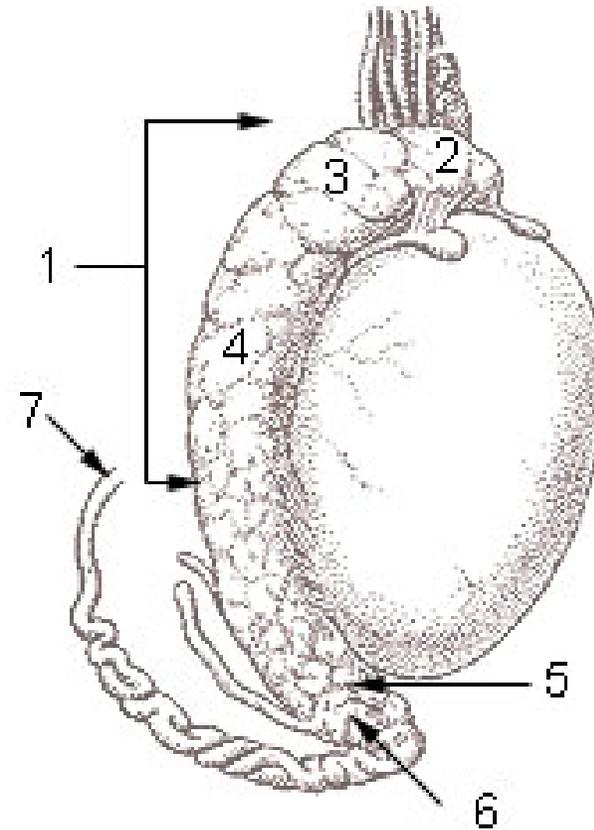
WAT = 白い脂肪組織

精巢上位:

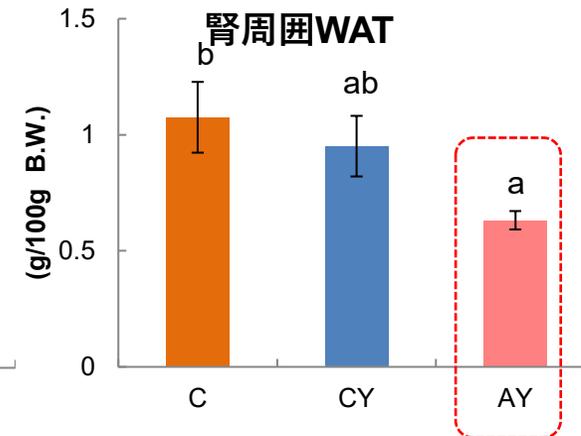
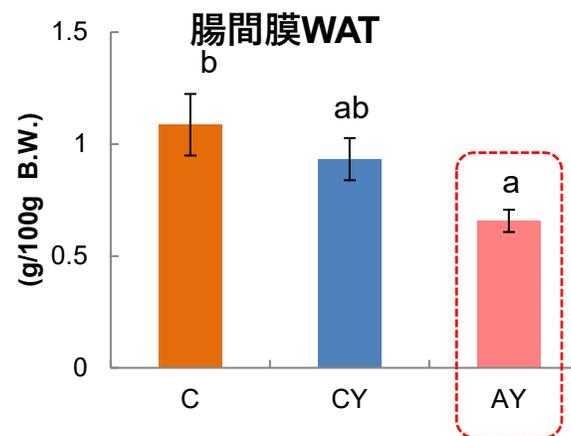
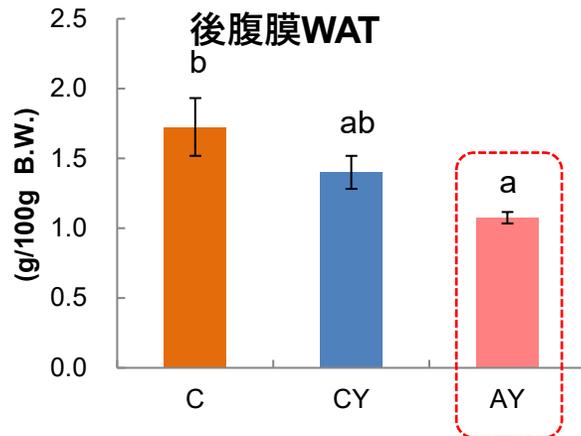
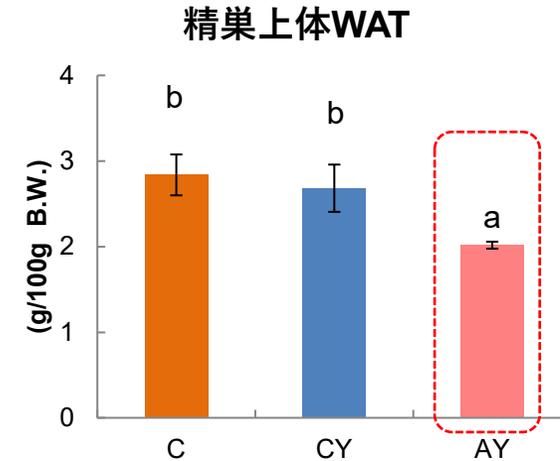
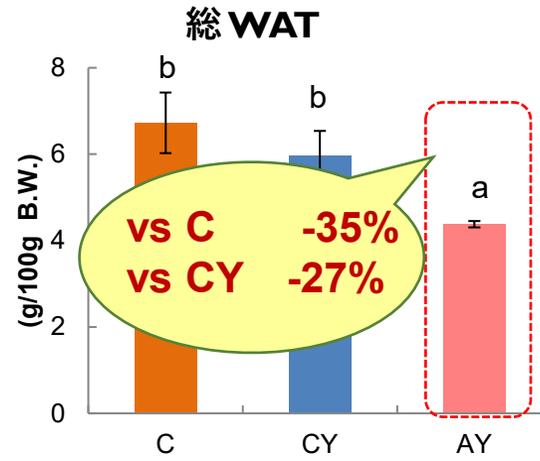
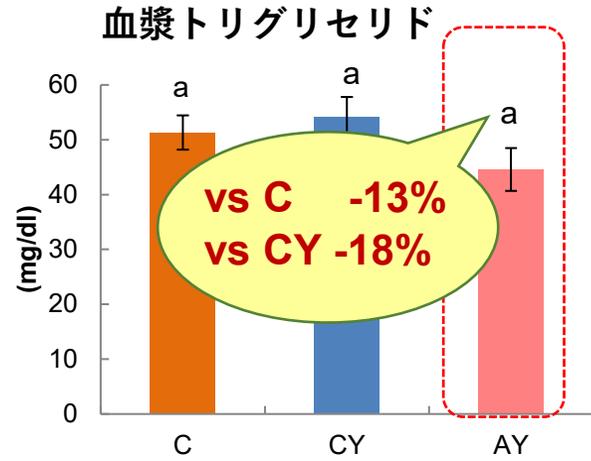
精巢上位は男性の生殖器系の一部であり、すべての男性の羊膜類に存在する。これは、各睾丸の後部から遠心性ダクトをその精管に接続する狭くてしっかりとコイル状のチューブです。

精巢上位WAT = 精巢上位白色脂肪組織

- 1: 精巢上位
- 2: 頭部精巢上位
- 3: 精巢上位の小葉
- 4: 精巢上位
- 5: 精巢上位尾部
- 6: 精巢上位の管
- 7: 遅延ダクト (ダクト ディフェレンスまたは vas デファレンス)



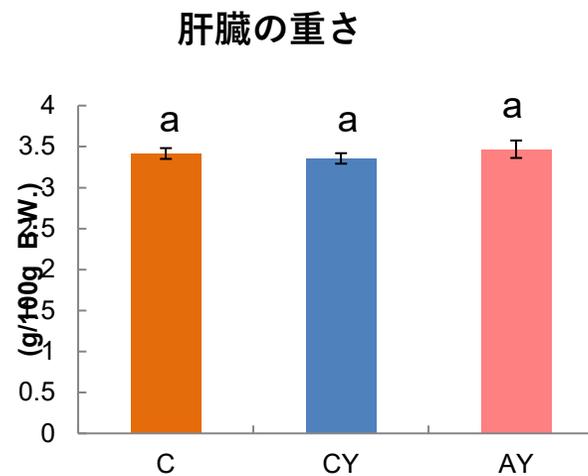
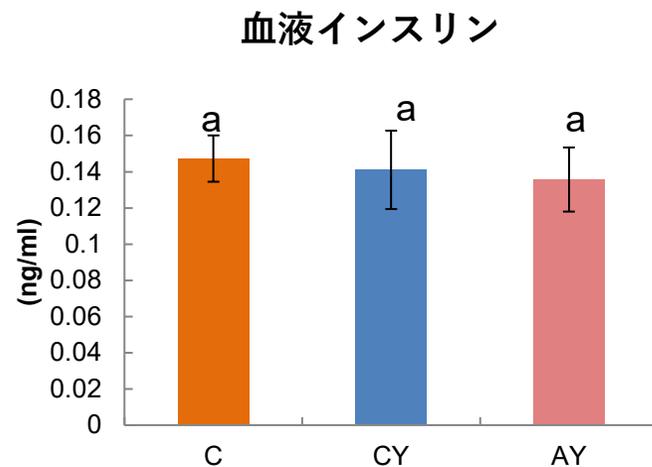
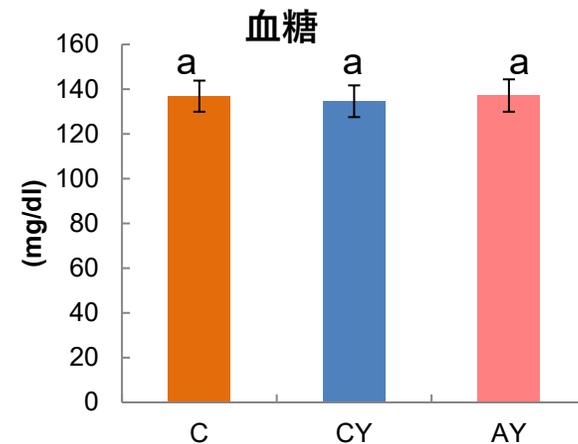
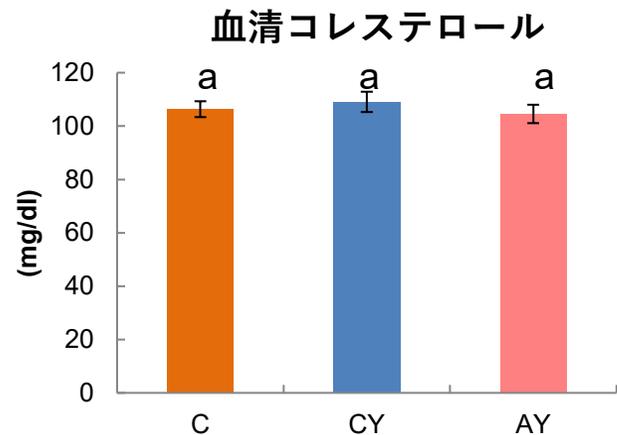
マウス試験4結果:特異的IgY(LP)の長期試験



メモ: P < 0.05 有意差有り

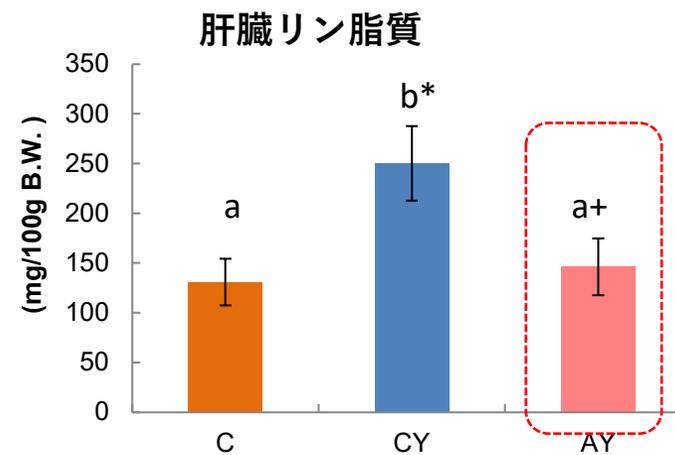
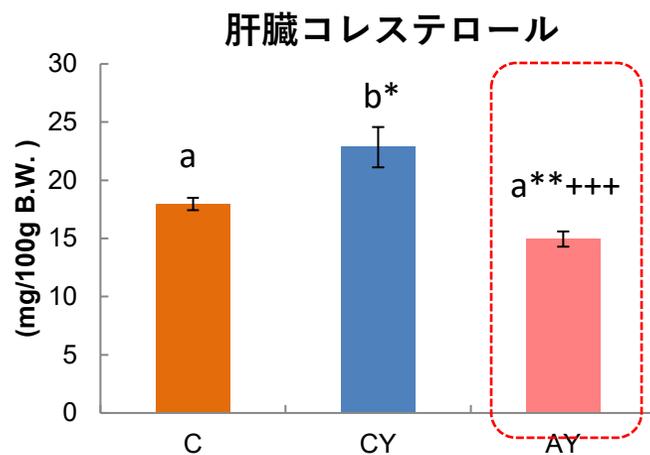
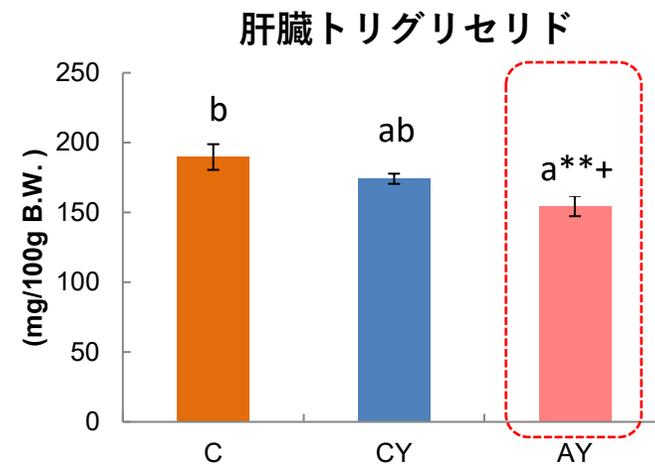
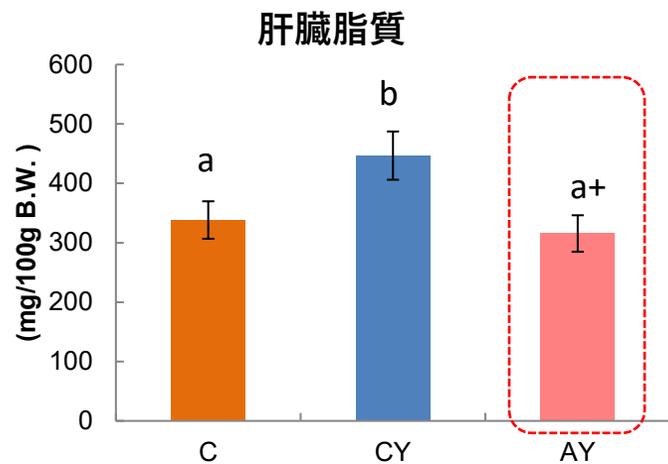
- C:カゼイン高脂肪食:対照群
- CY:コントロールIgY(0.2%)混合カゼイン高脂肪食
- AY:特定のIgY(LP)(0.2%)混合カゼイン高食

マウスト試験 4 結果:特定IgY(LP)の長期試験



- C:カゼイン高脂肪食:対照群
- CY:コントロールIgY(0.2%)混合カゼイン高脂肪食
- AY:特異的IgY(LP)(0.2%)混合カゼイン高食

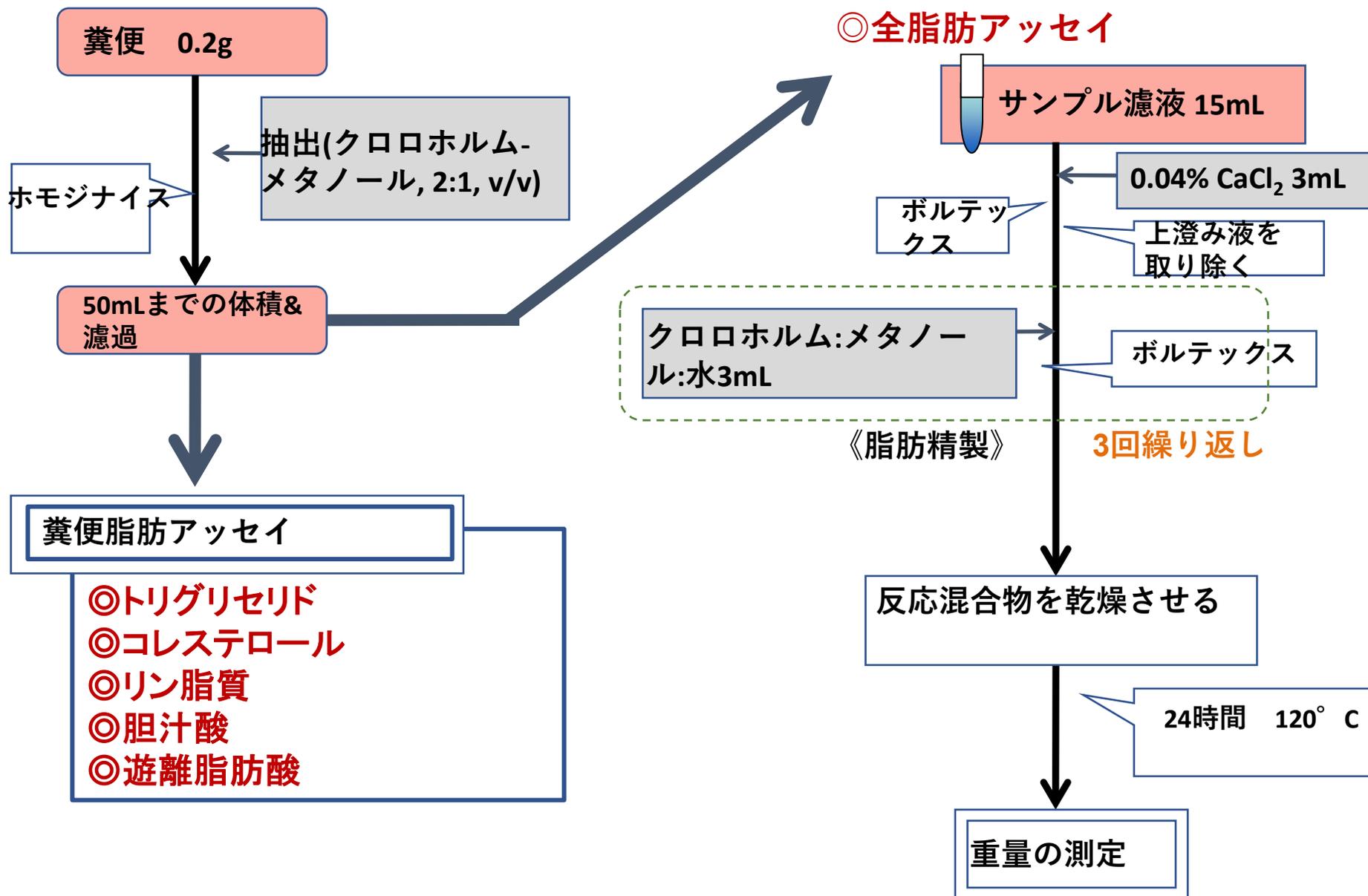
マウス試験 4 結果:特異的IgY(LP)



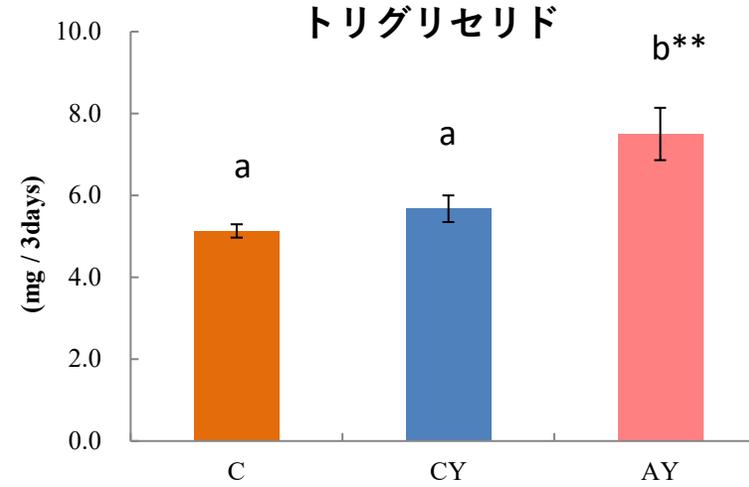
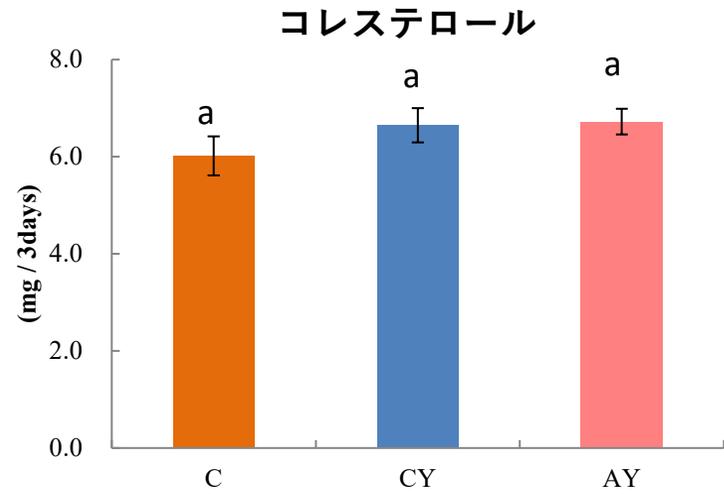
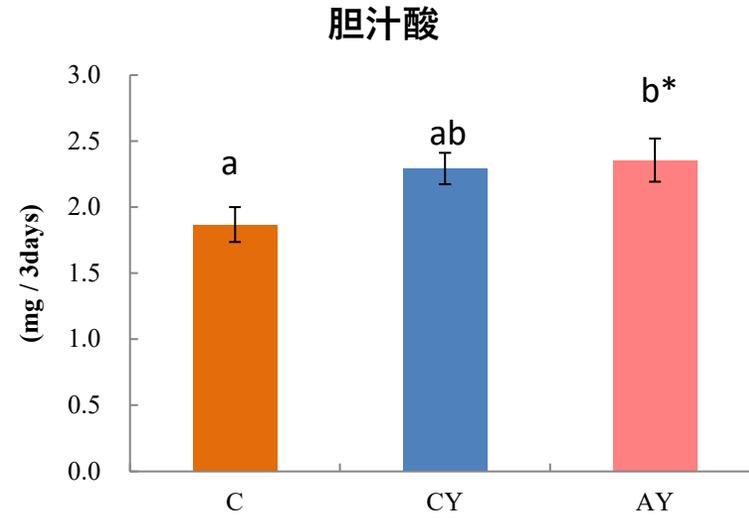
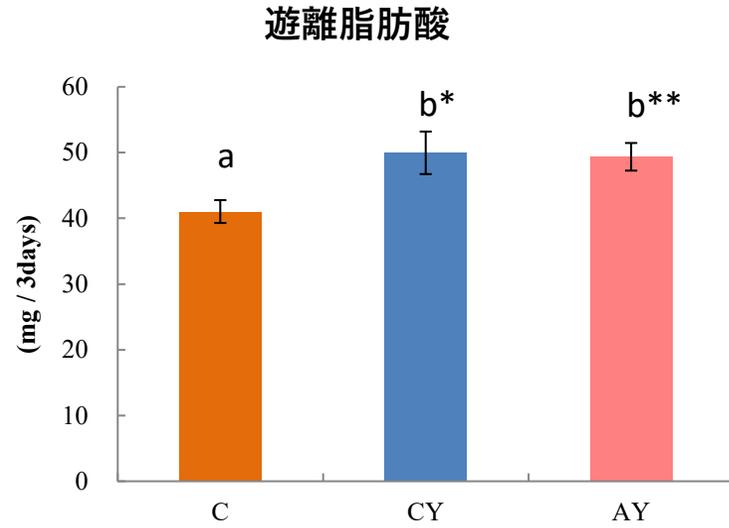
スチューデントの t 検定: *:P<0.05, **:P<0.01, ***:P<0.001

- C:カゼイン高脂肪食:対照群
- CY:コントロールIgY(0.2%)混合カゼイン高脂肪食
- AY:特異的IgY(LP)(0.2%)混合カゼイン高食

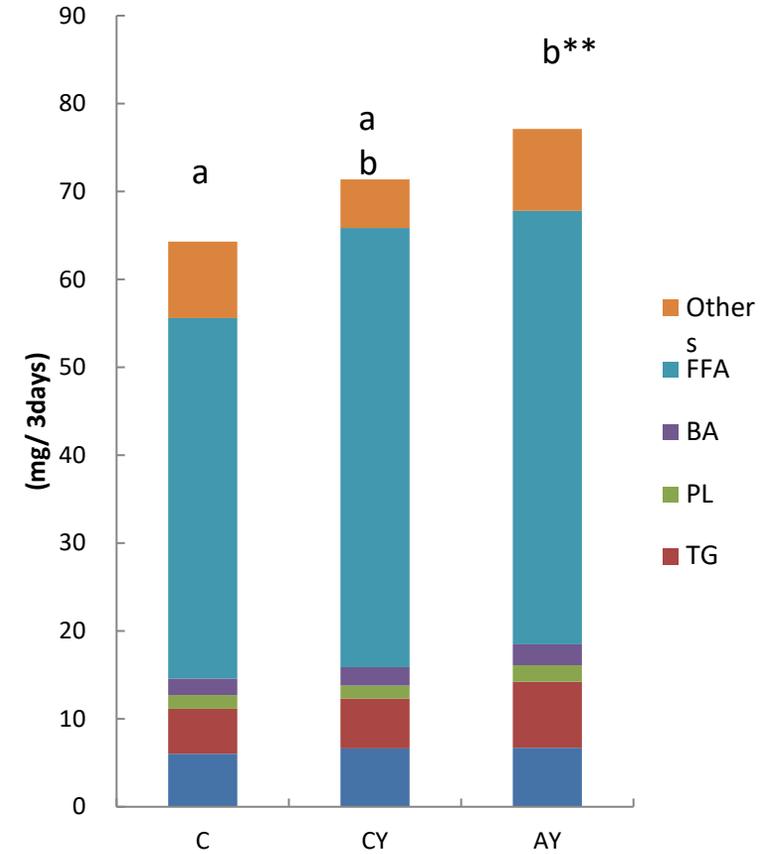
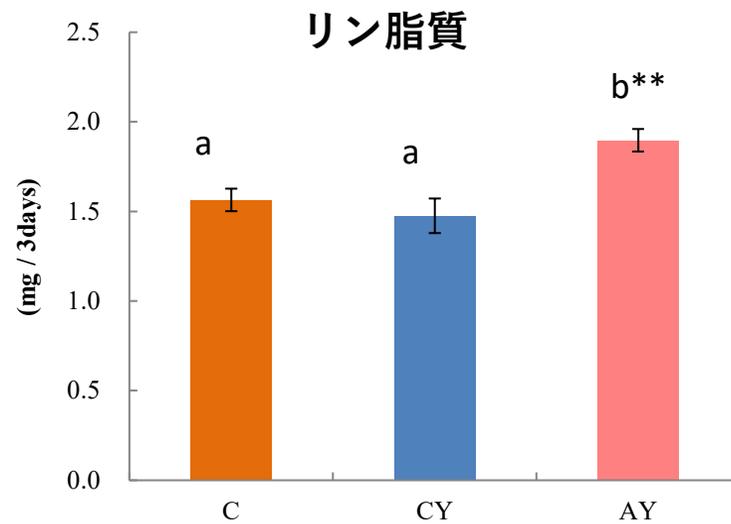
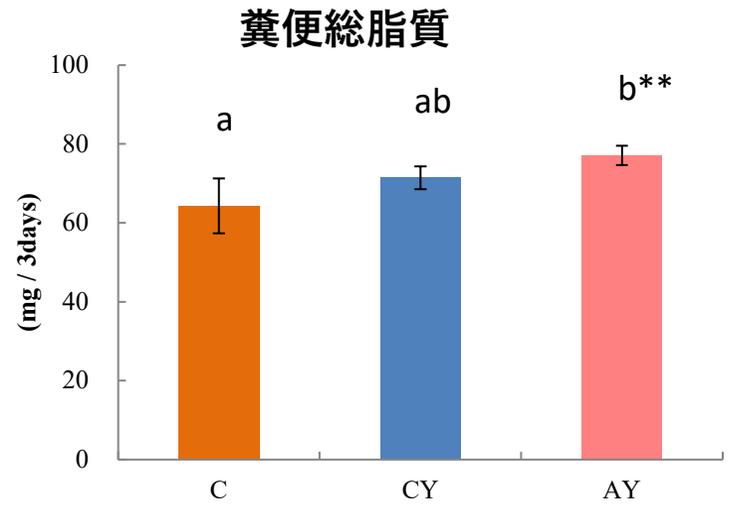
インビトロ:マウス糞便からの脂質抽出



マウス糞便脂質分析



マウス糞便脂質分析



インビボ マウス試験の概要

- 特異的IgY(LP)は、マウスの血液中のTGを減少させた。
- 特異的IgY(LP)は、マウスの全精巣上体白色脂肪組織(WAT)を減少させた。
- 糞便中のすべての脂質成分の濃度が増加した。

ヒトボランティアに対する臨床試験

ボランティアに対する臨床試験

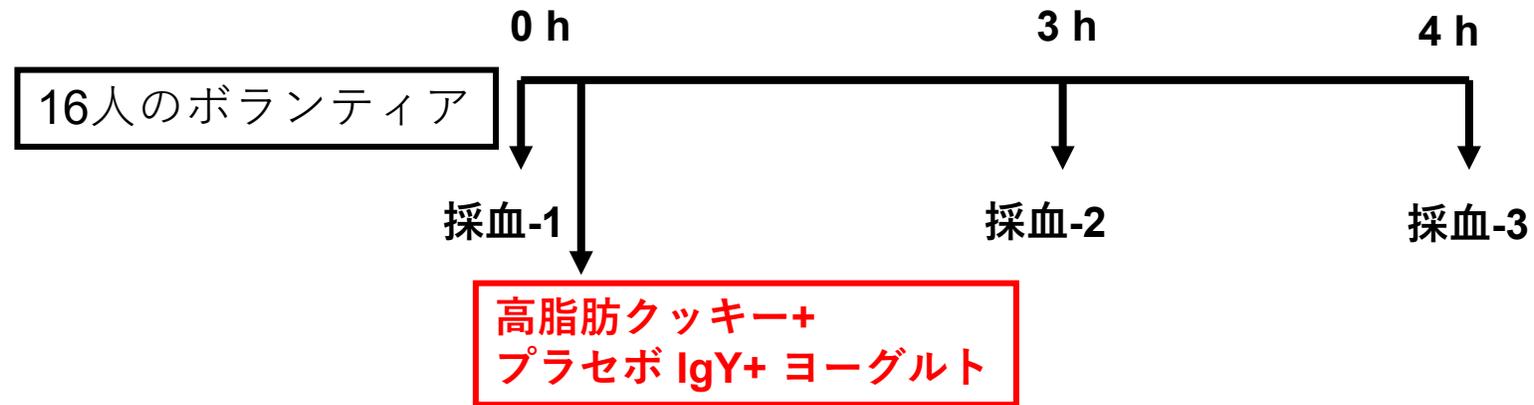
試験概要

モデル:	同じボランティアでのクロスオーバー試験
被験者:	16名(男女)
年齢:	30~55歳
グループ:	第1回目：プラセボ(n = 16)および 第2回目：フェーズテスト (n=16)
試験方法:	高脂肪クッキー+ヨーグルト+ IgY
投与量:	0.5 g コントロールおよび特異的 IgY (LP)
テストパラメータ:	血液TG

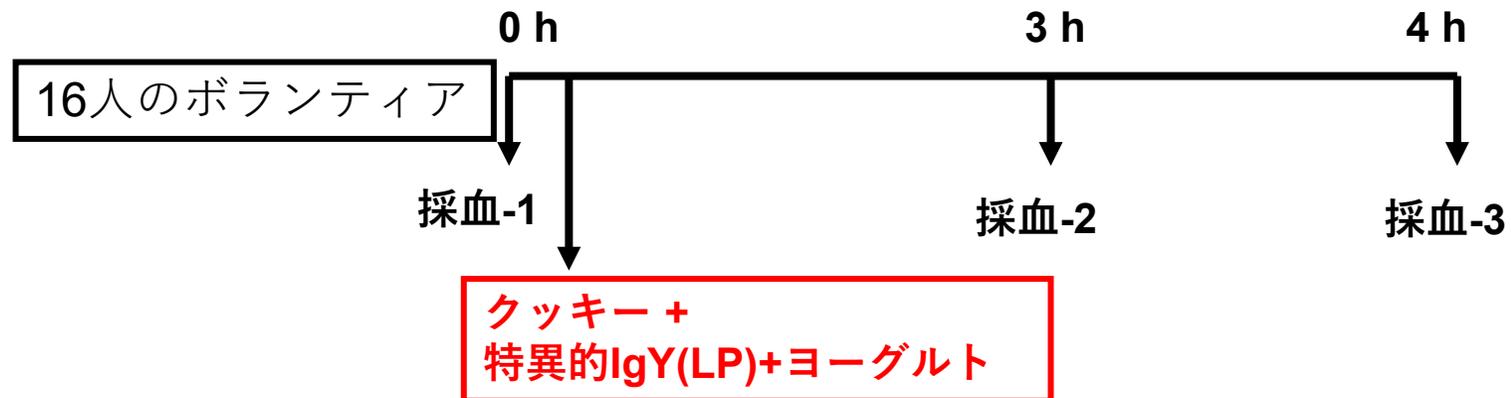
アンケートはすべてのボランティアに提供されました

臨床試験プロトコル

1. 第1回目：プラセボ群



2. 第2回目：試験区



アンケート – サンプルコピー

試験についてのアンケート	QUESTIONNAIRE- Lipase Clinical Trial
第1回目 試験後	First Phase
A. 被験食品摂取にあたって	A. About the test food samples
Q1. 卵の臭いは気になりましたか？	Q1. Was egg smell unpleasant to you?
a. すごく気になる b. 少し気になる c. 気にならない d. 全く気にならない	a. terribly ; b. a little; c. Not; d. absolutely not
Q2. 被験食品についてQ1以外に何か気になったことがあったら自由に書いて下さい。	Q2 . Please write if you have other comments about test food samples besides Q1
Q3. 摂取直後、何か症状がありましたか？	Q3 . Were there any symptoms immediately after the intake?
a. 特に無し b. 気分が悪くなった c. 膨満感を感じた d. 食欲が増した e. 食欲がなくなった f. その他	a. None; b. unpleasant; c. sense of distension ; d. Increased appetite; e. loss of appetite lost. f. Others ()
B. 被験食品摂取後から採血までについて	B. Time from eating until blood collecting
Q1. 採血までの時間に、何か症状がありましたか？	Q1 . Were there any symptoms during this time?
a. 特に無し b. 気分が悪くなった c. 膨満感を感じた d. 空腹感があった e. 食欲がなくなった f. お腹が痛くなった g. 便意があった h. 下痢をした i. イライラした j. その他 ()	a. None; B. unpleasant . C. sense of distension . e feel hungry; F. loss of appetite; g. stomach ache;. H. Bowel movement . i . Diarrhea; j . irritated . k .Others ()

高脂肪食品:高脂肪クッキー



栄養成分1食(115g)当り	
エネルギー	592kcal
たんぱく質	8.0g
脂質	28.5g
糖質	75.0g
食物繊維	0.9~2.3g
ナトリウム	125mg

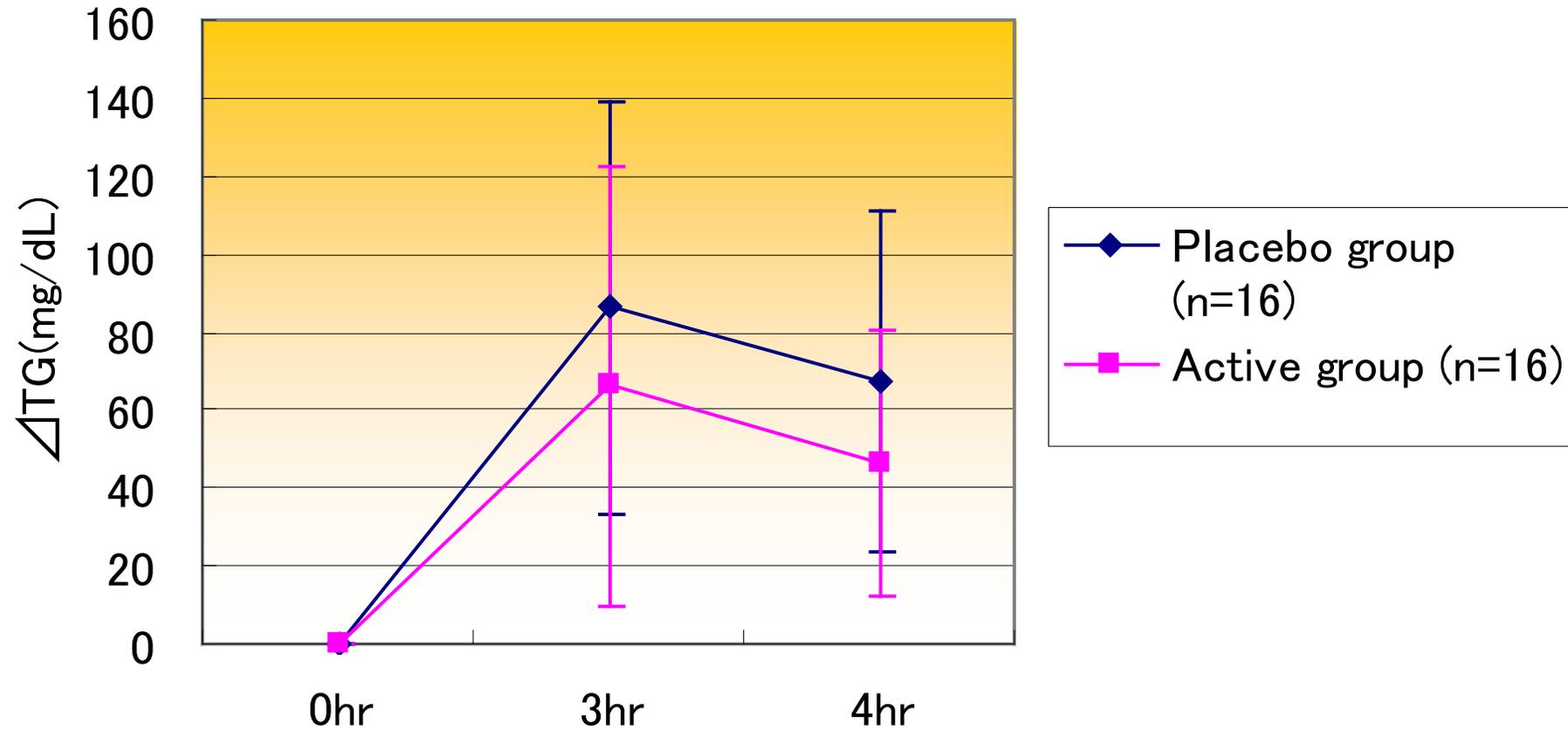
脂質の測定法は酸分解法

30個のクッキー





ヒトの血中トリグリセリド(TG)に対する特異的IgY(LP)の影響



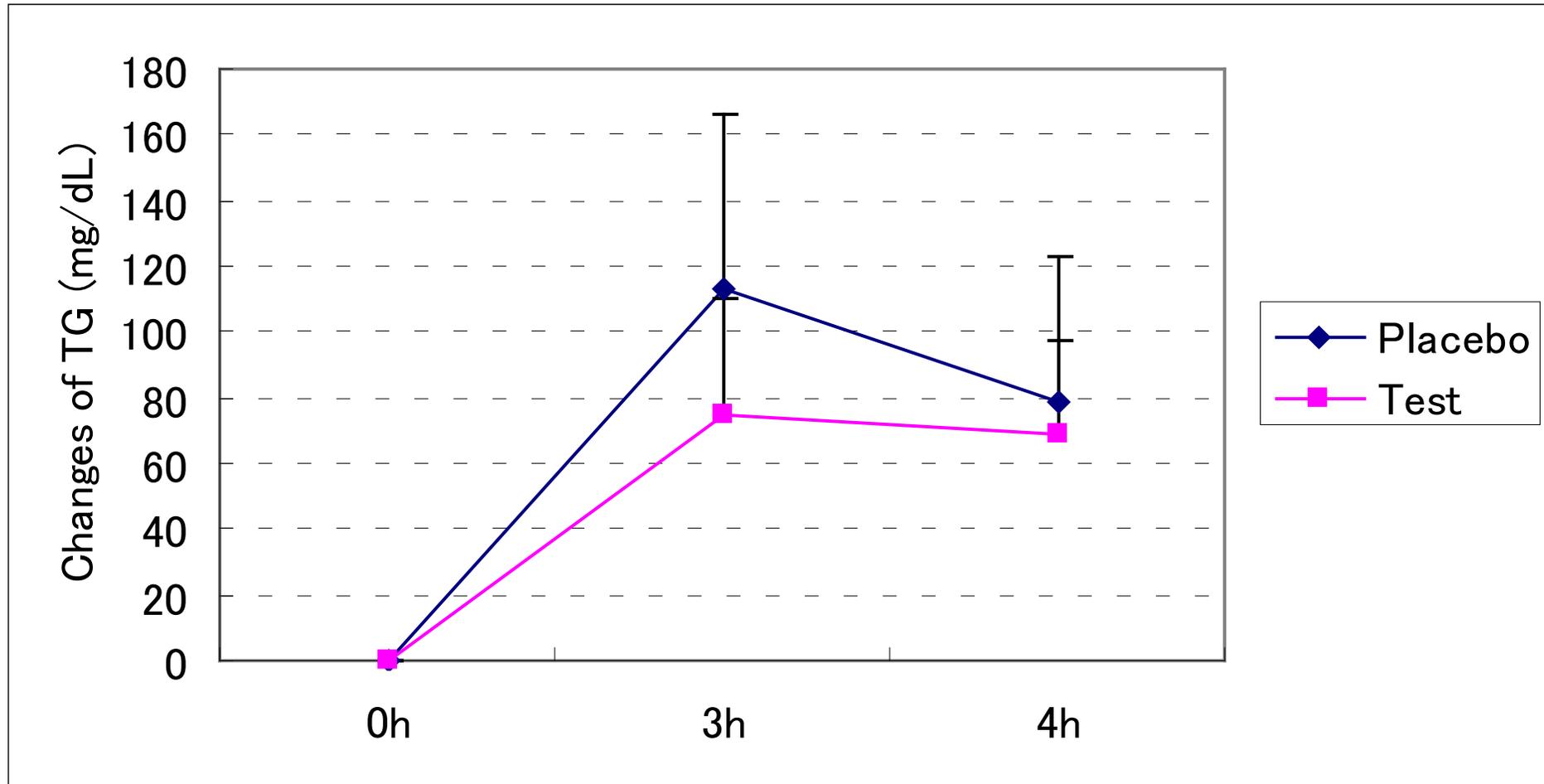
アンケート結果

- 特異的IgY(LP)投与中または投与後に有害反応なし
- 試験中および試験後に下痢や便の身体的外観の変化はありません

第2回ボランティア試験

- 被験者: ボランティア10名(男女)
- 材料: 第1回目:プラセボ($n = 10$);第2回目:テスト($n = 7$)
- 管理: 高脂肪クッキー+ヨーグルト+IgY
- 投与量: 1g 特異的 IgY (LP)
- 検査されたパラメータ: 血液TG
各ボランティアへのアンケート提供

結果:血中のTGLレベルの変化



特異的IgY(LP)の安全性

データ

1) ラットにおける単回経口投与毒性試験(埼玉研究所 医薬品安全性試験センター株式会社 試験番号08316)。用量2000mg / kgの特異的IgY(LP)は、有害反応を示さなかった。

2) マウスにおける28日間の経口毒性試験(日本バイオリサーチセンター-研究番号040623)。特定のIgY(LP)500mg/kg/日は有害反応を示さなかった。

3) ヒトボランティアにおける単回経口投与有効性試験を2回行った。特定のIgY(LP)500mgおよび1mlの卵黄液体を投与した。悪影響は認められなかった。