

氏 名：市村 真祐子

学位の種類：博士（栄養学）

学位記番号：博甲第4号

学位授与年月日：平成27年3月19日

学位授与の要件：学位規程第3条第3項該当

論文題目：‘The effects of phycocyanin against hypertension and non-alcoholic steatohepatitis’

「高血圧および非アルコール性脂肪性肝炎に対するフィコシアニンの効果の検討」

論文審査委員：主査 教授 久木野 憲司

副査 教授 古場 一哲

副査 講師 飛奈 卓郎

高血圧および非アルコール性脂肪性肝炎に対する フィコシアニンの効果の検討

‘The effects of phycocyanin against hypertension and non-alcoholic steatohepatitis’

長崎県立大学大学院人間健康科学研究科栄養科学専攻
市村 真祐子

近年、高脂肪食などの食生活や運動不足といった生活様式の変遷に伴い、肥満を背景とした高血圧や非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などの生活習慣病の罹患者数が急増している。生活習慣病の予防・治療には疾患の根本的原因となる生活習慣の改善が重視されるが、継続的な栄養・運動療法は容易ではない。この問題の解決策として健康増進を目的として用いられる機能性食品を生活習慣病の一次予防のみならず、治療を補完する目的でも積極的に利用することを掲げる。食品用天然着色料として用いられる青色色素フィコシアニンは抗酸化作用をはじめ、肝障害抑制作用、抗動脈硬化作用など多様な作用を有し、生活習慣病の発症に対する抑制的効果が期待できる。よって、本研究では生活習慣病の予防および治療を念頭に置き、特に高血圧およびNASHに対するフィコシアニンの効果を明らかにすることを目的とした。機能性成分の薬効を評価するために各疾患を反映した病態モデル動物を用いることとし、ヒトの病因・病態を模倣した病態モデル動物が少ないNASHに関しては、生活習慣病としてのNASHを反映したモデル動物の作成を試みた。

はじめに、高血圧に対するフィコシアニンの効果を検討するため、メタボリックシンドローム自然発症モデ

ラットを用いてフィコシアニン投与実験を行った。身体所見および血中パラメータともに典型的なメタボリックシンドローム様病態を発症したラットにおいて、フィコシアニンは摂取量依存的に収縮期血圧の上昇を抑制した。肥満に伴って低下することが知られる血中アディポネクチンレベルは、フィコシアニン摂取濃度依存的に低下が抑制された。フィコシアニンは白色脂肪組織においてアディポネクチンを転写レベルで増加させ、転写因子 CCAAT/enhancer binding protein α が関与している可能性が示唆された。フィコシアニンによる降圧作用機序に関して、血中アディポネクチンレベルが維持された状態において、血管内皮におけるアディポネクチン受容体およびその下流因子の内皮型一酸化窒素合成酵素の発現の亢進を介した血管弛緩性の改善作用が関与した可能性が考えられた。

次に、NASH に対するフィコシアニンの効果を検討するため、食餌によって高度な肝線維化を伴う NASH を短時間で発症するモデル動物を作成した。9 週齢 Sprague-Dawley (SD) ラットにコレステロール (1.25% および 2.5%) を添加した高脂肪食 (HFC 食) を 9 週間摂取させた結果、NASH 様肝病変に加えて線維化を発症しており、同じ飼料を 18 週間摂取させると線維化はさらに進展し、肝硬変を発症するに至った。これとは対照的にコレステロールを添加していない高脂肪食を摂取した個体においては、NASH 様肝病変および肝線維化の発症はみられなかった。NASH を発症した肝臓ではコレステロールおよびトリグリセリド (TG) をはじめとした脂肪酸代謝物が顕著に蓄積し、ミトコンドリアにおけるコレステロールの蓄積もみられた。肝臓における脂質代謝関連遺伝子発現および酵素活性を検討した結果、HFC 食によって脂肪酸 β 酸化能の低下や TG 及びコレステロール排出能の低下を生じていることが示唆された。また、肝臓における胆汁酸代謝関連遺伝子の発現の検討により、胆汁酸合成の亢進および胆汁酸抱合・排出の低下が示唆され、それには核内受容体 farnesoid X receptor による胆汁酸恒常性の維持の破綻が関与している可能性が考えられた。以上より、本検討は食餌性コレステロールが肝線維化の進展を促進する因子であることを明らかにし、HFC 食の摂取は脂質および胆汁酸代謝に影響を与え、NASH および肝線維化の発症に寄与することを示した。また、本検討は従来の肝線維化モデルの作成手法である遺伝子操作や肝毒性物質の投与に依ることなく、ヒトが通常摂取する食事成分による新規 NASH 肝硬変モデルの開発に寄与した。次いで、本 NASH 線維化モデルを用いて、フィコシアニンによる NASH および肝線維化発症に対する効果を検討した。SD ラットに HFC (コレステロール 2.5% を含む) 食とフィコシアニンを 9 週間同時摂取させた結果、血清 AST および ALT 値はフィコシアニン添加濃度依存的に低下する傾向を示したが、肝組織学的な改善には至らなかった。

結論として、フィコシアニンは肥満を伴う高血圧に対してアディポネクチンの増加を介して血圧上昇抑制作用を示した。一方で、NASH に対してはフィコシアニンの抑制的効果は認められなかったものの、食餌誘導性の NASH 線維化モデル動物の作成に成功し、それに加えて肝線維化発症に対するコレステロールの促進的作用を示した。よって、本研究は高血圧および NASH の予防・治療において有用なエビデンスの確立に寄与したと考えられる。