

## 論文審査の結果の要旨

食品用天然着色料として用いられているフィコシアニンには抗酸化作用をはじめ肝障害抑制作用や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されている。本論文は、生活習慣病、特に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)の予防および治療に対するフィコシアニンの有用性を検討したものである。

雄性メタボリックシンドローム自然発症モデル動物(SHR/NDmc<sup>r</sup>-cp,SHRSP/ZF)に対するフィコシアニン投与実験において、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。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、血中アディポネクチンレベルの低下を抑制し、その作用には転写因子 CCAAT/enhancer binding protein  $\alpha$  が関与している可能性を示した。ま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(eNOS)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を示している。

NASH に対するフィコシアニン効果の検討に必要な高度な肝線維化を伴う NASH 動物モデルを食餌調整のみによって短期間で作成することを試み、9 週齢 Sprague-Dawley(SD)ラットにコレステロール(1.25%および 2.5%)およびコール酸ナトリウム(2.0%)を添加した高脂肪食(HFC 食)を摂取させることで、9 週間後に NASH 様肝病変に加えて線維化の発症、18 週間後に肝硬変の発症を惹起させることに成功している。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  $\beta$  酸化能の低下や TG およ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。さらに、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を指摘している。ついで、この NASH 線維化モデルを用いてフィコシアニンによる NASH、特に肝線維化発症に対する効果を検討した結果、肝機能障害の改善は認められたものの、肝組織学的な改善には至らなかった。

以上、本論文は、フィコシアニンが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すこと、また、NASH に対する抑制的効果は確認できなかったものの、新たに作成した食餌誘導性 NASH 線維化モデル動物を用いて、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すことに成功し、栄養学分野において重要な新しい知見を提供した。以上により、本研究論文は博士の学位(栄養学)の授与に値するものと考えられる。