

氏名	白 穎
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 4629 号
学位授与の日付	平成 24 年 9 月 27 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科創薬生命科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	抗酸化素材による生体内レドックス制御と疾病進行リスク低減機能に関する研究
論文審査委員	教授 波多野 力 准教授 有元 佐賀恵 准教授 西屋 禎 准教授 高山 房子

学位論文内容の要旨

【背景及び目的】 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は非飲酒歴者に発症する慢性肝疾患で、発症機序に“two hit theory”、すなわち first hit として脂肪肝、さらに酸化ストレスや炎症性サイトカインなどの second hit が加わり、肝炎、肝線維症へと発展していく仮説が受け入れられている。最近、睡眠時無呼吸症候群におけるリスク上昇が報告され、これを作業仮説に、我々はヒト NASH 診断基準に合致する病態を呈する NASH 動物モデル動物【PCT/JP 2007/52477】を開発した。

スピルリナ (SP、藍藻類) は蛋白質を 50~70% 含むことが示されており、その蛋白質には必須アミノ酸が含まれることも示されている。この他、各種ビタミン、ミネラル、フィコシアニン (PC) やクロロファルなども含有する。その高い栄養価により、未来の食糧源として注目される一方、抗リパーゼ活性、抗酸化能やコレステロール低下作用などにより、生活習慣病リスク低減機能に期待が寄せられている。また、我々は、岡山県蒜山産ヤマブドウ葉の水抽出物 (VCPL) による強力な活性酸素・フリーラジカル種 (ROS) 消去能や NASH 病態進行予防効果をすでに実証している。その知見から、VCPL は NASH を予防するだけでなく、病態進行状態の NASH を改善する可能性を予測した。本研究では、SP 成分や VCPL の NASH 予防・治療効果を評価し、その作用機序を酸化ストレス-炎症系動向の関係から追究して、NASH 進展機序の解明とスピルリナ成分の機能解析を試みた。

【方法と結果】 Wistar 系 6 週齢雄性ラットにコリン欠乏高脂肪給餌を 4 週間施し脂肪肝を形成後、慢性反復性間欠的酸素欠乏による酸化ストレスを 6 週間負荷し、NASH 群とした。SP およびその成分 PC は、酸化ストレス負荷と同期間に経口的に投与した。VCPL 投与は、酸化ストレスを 6 週間負荷により、実験的 NASH 病態モデルの確立後、酸化ストレス負荷とともに、3 週間連日経口投与した。実験飼育期間終了後、生化学的及び組織化学的な検討を行い、NASH 病態の検討ならびにスピルリナ成分投与の有効性を評価した。

SP 成分投与は、NASH における ROS 過剰産生の抑制および抗酸化防御能の回復をもたらすことで、レドックスバランスの不均衡を是正して、それに続く炎症反応を軽減し、NASH 病態を予防することが示された。また、VCPL は、酸化ストレス亢進への抑制作用と共に炎症系反応への抑制的制御によって、線維化が進行した状態の NASH に有効性を発揮することが示された。

【結論】 本研究により、SP 成分や VCPL は、酸化ストレスの是正機能およびこれを介した炎症系反応への抑制的制御機能により、肝炎・肝線維症への進行を阻止し、NASH 進展リスク低減機能を発揮することが解明できた。

論文審査結果の要旨

本論文は、非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) の病態ラットに対するスピルリナ *Spirulina platensis* 抽出物 (SP) およびその成分として知られる phycocyanin を濃縮したスピルリナの画分 (PC)、さらにヤマブドウ *Vitis coignetiae* 抽出物 (VCPL) の効果を検討したものである。NASH はラットにコリン欠乏高脂肪 (choline-deficient high-fat, CDHF) 飼料によって脂肪肝を形成させ、さらに亜硝酸ナトリウム水溶液を静注することによって誘導されるが、これに対して SP を投与することにより、肝機能障害を示す血液生化学的な指標の変動が抑制された。また NASH ラット肝における大脂肪滴の沈着、肝細胞の変性、線維化、鉄沈着などの病理組織学的な変化が SP 投与によって抑制されることも示された。さらに NASH における活性酸素量の増加や血中抗酸化防御能の低下なども SP 投与によって抑制され、炎症性タンパク質の誘導につながる NF- κ B の核内移行の亢進などの変化が SP 投与によって抑制されている。これらは PC 画分の投与によっても示されており、SP の作用の少なくとも一部が PC によって説明されることも明らかにされている。他方、NASH ラットの肝線維化や血液生化学的な肝障害の指標の変動が VCPL 投与によっても示された。このように多様な側面から NASH における酸化ストレスの亢進に伴う障害と、SP や VCPL の経口投与によるその抑制について明らかにしており、本論文は博士の学位に相当すると考える。