

学 位 論 文 題 名

The effects of diet, environmental and genetic condition
on lipoprotein levels in F1B hamsters

(F1B系ハムスターのリポプロテインレベルに及ぼす食餌、
環境および遺伝的条件の影響)

学位論文内容の要旨

冠動脈疾患(CHD)は低密度リポプロテイン(LDL)濃度上昇と高密度リポプロテイン(HDL)濃度低下に密接に関連していることが実験的、疫学的研究により示されている。血漿中 LDL および HDL 濃度は遺伝的要因と環境因子の複雑な相互作用により調節されているが、食事や精神的な要因もまたリポプロテイン濃度を変化させることが明らかにされている。申請者は自ら食餌高反応性 F1B ハムスターを開発し、このハムスターがアテローム性動脈硬化症に関連した血漿脂質プロファイルの研究にヒトの有用な動物モデルとなるか否かを検討した。そのため、アテローム症発生に対する食餌および環境の影響について検討した。

第1実験では、高脂肪食がリポプロテイン濃度、肝および腸管アポリポプロテインの mRNA レベルならびに第1期アテローム性動脈硬化症に及ぼす影響を検討した。その結果、高脂肪食(ココナッツ油添加)摂取群では低脂肪食摂取群に比べて、総コレステロール、HDL コレステロール、HDL 以外のコレステロールおよびトリグリセリドの血漿濃度の上昇が観察された。HDL 粒子サイズは変化せず、肝 apoA-II および腸管 apoC-III mRNA レベルは高値を示した。また飽和脂肪摂取群では明らかな第1期アテローム硬化(上行大動脈弓の初期泡沫細胞蓄積)が観察された。さらに、低脂肪食摂取群では大動脈での泡沫細胞形成の抑制が観察された。これらの結果から、F1B 系ハムスターがリポプロテイン代謝とアテローム症発生の研究に有用なモデルであることが確認された。

薬物投与がハムスターの血漿コレステロール量を低下させ、泡沫細胞の蓄積を抑制することができれば、アテローム病変に対する治療の可能性が出てくる。第2実験では、ハムスターにおいてコレステロール降下薬ロバスタチンならびに低脂肪食による脂肪線条病変退行の可能性を検討した。その結果、ロバスタチン投与および低脂肪・低コレステロール食ともに高脂肪・高コレステロール食によって誘発されるコレステロール濃度上昇および泡沫細胞形成を抑制し、さらに脂肪線条病変を退行させることが明らかになった。

地中海沿岸の住民は脂肪に富む食事をしているにもかかわらず CHD を含む慢性疾患の罹

患率が世界的にみて低い。そのため、第 3 の実験として、食事成分の違いに注目した研究、すなわちこの地方特有のオリーブ油について、その成分である β -シトスチロールとスクワレンが高脂肪・高コレステロール摂取にどの様に影響するかについて研究した。FIB 系ハムスターの血漿リポ蛋白質に及ぼすこれら成分の影響を検討した結果、 β -シトスチロール添加のみがコレステロールとトリグリセリド濃度を低下させる効果があることが判明し、地中海沿岸住民の疫学調査結果の裏付に成功した。

脂質プロフィールに及ぼす、明暗サイクルやケージングなどの環境因子の直接的影響に関する情報や、実験動物の年齢などの生理的要因等に関する情報は限られている。そこで次の第 4 実験では、明暗サイクル、ケージング条件または年齢が脂質代謝と循環脂質プロフィールに対してどのような影響を及ぼすかを検討した。その結果、明暗サイクルは FIB 系ハムスターの血漿脂質濃度に影響を与えること、またケージングも大きな変動要因であることが明らかになった。この相互作用の機序についてはさらに検討が必要であるが、これらの知見は血漿脂質代謝に及ぼす脂肪摂取の影響を検討する実験デザインにすぐに応用できるものと思われる。さらに今回の知見は、心疾患の罹患率が地球の緯度で異なる問題に関しても知見を与えた。

ヒトや動物で見られる脂肪とコレステロール摂取に対する応答の個体差に遺伝的要因が大きく関与することが明らかになってきている。第 5 実験では、2 種のハムスターの系統 (FIB、LVG 系)において、血漿脂質、肝および腸管での遺伝子発現、HDL 分画における応答の違いを観察することにより、それらに対する遺伝的な影響を調べた。その結果、1)LVG 系ハムスターの血漿プロフィールは、食餌に関わらずアテローム発生は低値を示した。2)HDL 分画に及ぼす脂肪摂取過多の影響も LVG 系ハムスターでは少ない傾向を示した。3)LVG 系では、apoA-II および apoC-II の遺伝子発現は高く、apoC-III の発現は低かったが、apoA-II の遺伝子発現は両系で脂肪摂取過多の影響を受けた。このように、高脂肪食が FIB 系でよりアテローム発生に関与する血漿脂質プロフィール(高トリグリセリドおよび低 HDL)を与える事が確認された。

冠動脈疾患が多く先進国での死亡と障害の主要な原因であるが、食事、環境因子の影響と病気の進行に関し今なお多くの疑問が残されたままである。このため、適切なヒト以外のモデルの開発が必要である。今回一連の研究によって、ヒトでの脂質代謝とアテローム性動脈硬化症に対する生理学的、栄養学的、薬学的研究のための新しい動物モデルとして FIB 系ハムスターの価値を確認し、さらにこの病気を理解するための新たな知見が得られた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 桑 原 幹 典
副 査 教 授 齊 藤 昌 之
副 査 教 授 小 沼 操
副 査 教 授 梅 村 孝 司

学 位 論 文 題 名

The effects of diet, environmental and genetic condition on lipoprotein levels in F1B hamsters

(F1B系ハムスターのリポプロテインレベルに及ぼす食餌、
環境および遺伝的条件の影響)

申請者は、自ら開発に関与した食餌高反応性F1B系ハムスターを用いて血漿中のリポプロテインレベルに及ぼす食餌ならびに環境の影響を調べ、この系統が冠動脈疾患に関連したヒト血漿中脂質プロファイル研究の有用な動物モデルになる得るかを検討した。ヒト疾患の動物モデルとして満たさなければならない条件としてF1B系ハムスターに高脂肪食(15%脂肪、0.05%コレステロール)を与え、通常の食餌(5%脂肪、0%コレステロール)投与群と比較し、(1)アテローム性動脈硬化症の発生(上行大動脈弓での泡沫細胞形成)、血漿総コレステロール、高密度リポタンパクコレステロール、それ以外のリポタンパクコレステロール、トリグリセリド、肝臓および腸管におけるアポリポプロテインmRNAの発現の検討、(2)コレステロール降下薬ロバスタチン投与効果の確認、(3)地中海沿岸住民の疫学的調査により推定されているオリーブオイル成分 β -シトステロールとスクワレン摂取効果の観察、(4)地球緯度・人口密度に関する疫学的調査の確認のため、飼育環境の明暗サイクル、ケージング効果の観察等の4つの項目を選択し、研究を行った。

その結果、F1B系ハムスターが食餌に起因するアテローム発生ならびにリポプロテイン代謝に高感度に応答することから、本ハムスターがヒト冠動脈疾患の有用なモデルであることを確認した。また、ロバスタチンの効果については、低脂肪・低コレステロール食と同様に泡沫細胞形成を抑制し、さらに脂肪線条病変を退行させることを明らかにした。オリーブオイル中の β -シトステロールとスクワレン摂取効果については、 β -シトステロールが血漿中の総コレステロールとトリグリセリド濃度の低下をもたらすことを観察し、地中海沿岸住民の冠動脈疾患罹患率の低値を裏付ける結果を示した。明暗サイクルやケージングなどの環境要因ならびに年齢などの生理的要因の脂質プロファイルについても検討し、これらの要因が複雑に影響を

与えることを示し、この種の実験をデザインする際の貴重な知見を与えた。

最後に、他の系統ハムスターであるLVG系と比較し、F1B系ハムスターの脂肪・コレステロール摂取に対する応答が遺伝的要因に基づくものであることを示し、ヒトでの脂質代謝とアテローム性動脈硬化症に対する生理学的、栄養学的、薬理学的研究のための動物モデルとしてのF1B系ハムスターの価値を確認し、さらにこの病気を理解するための新たな知見を示した。よって、審査員一同は申請者が博士(獣医学)の学位を受ける資格を有すると認めた。