

## 肝炎発症と免疫能維持における亜鉛と

### 他の栄養素との関わり

#### 学位論文内容の要旨

亜鉛は、様々な生理機能を備えた必須微量元素である。現在、先進国でも多くの人々が軽度な亜鉛欠乏にあると考えられている。亜鉛欠乏には、長期にわたる亜鉛の摂取不足が一義的要因であるのに加え、生体側の状態や食事中的他成分、特にたんぱく質、フィチン酸および難消化性多糖類などが関与すると考えられる。

著者は、地方衛生研究所の研究業務として、先天性銅代謝異常症であるウィルソン病のマススクリーニングのパイロットスタディに参加してきた。本疾病は、銅代謝に異常があり銅排泄が正常になされず、肝臓、腎臓、脳などに過剰の銅が蓄積し、フリーラジカル産生によりこれらの臓器に障害をきたす疾病である。治療においては、銅キレート剤投与の他、銅を多く含む食品の制限がなされる。亜鉛は食品中には銅と共に存在することが多く、銅の摂取制限は同時に亜鉛の摂取量低下につながると考えられる。また、軽度な亜鉛欠乏が多く集団に認められるのに加え、亜鉛の吸収は、他の食品成分、特にフィチン酸の摂取により低下することが知られている。亜鉛摂取の低下やフィチン酸の多量摂取が、本疾病患者の肝炎発症に影響をおよぼす可能性があるが、この点に関し実証した報告は無い。

本研究では、これらのより詳細な解明と機構解明を目指し、ウィルソン病の動物モデル LEC ラットを用い、亜鉛制限とフィチン酸摂取による軽度な亜鉛欠乏が本ラットの肝炎発症におよぼす影響について検討した。また、この実験系を用い、カルシウムなどミネラルの吸収を促進することが知られている難消化性多糖類が、LEC ラットに対するフィチン酸の影響に対し、どのように作用するかについて検討した。

さらに、亜鉛の吸収に重要であるたんぱく質摂取と亜鉛摂取の関連を考察する目的で、免疫学的指標を用いて検討し、さらに、亜鉛吸収に関与する担体であるメタロチオネンと亜鉛トランスポーターの発現について検討した。

#### 1. 肝炎易発症モデルラットにおける亜鉛欠乏の影響について

低亜鉛食摂取およびフィチン酸食摂取による軽度な亜鉛欠乏が、LEC ラットの急性肝炎におよぼす影響について検討した結果、軽度な亜鉛欠乏は肝炎を増悪させることを明

らかにした。これは、銅のみの吸収および肝臓への蓄積増加が原因ではなく、亜鉛あるいは鉄の吸収の低下による肝臓での相対的銅濃度増加が影響したことが示唆された。

## 2. 難消化性多糖類摂取が正常ラットの亜鉛、銅および鉄の吸収に与える影響

フィチン酸による LEC ラットの肝炎増悪への難消化性多糖類の有効性を探索する目的で、その前段として、正常ラットを用い、亜鉛、銅および鉄の吸収に対する難消化性二糖類[difuctose anhydride III (DFA III)]、およびレジスタントスターチ[ハイアミローススターチ(HAS)]の影響を検討した。その結果、亜鉛の吸収量、血漿濃度および肝臓濃度は、フィチン酸摂取により低下するが、DFA III および HAS の添加によりやや回復し、その程度は HAS が大きかった。また、HAS 摂取はフィチン酸による鉄の吸収阻害も回復させ、銅の吸収も増加させる傾向を示した。

## 3. 肝炎易発症モデルラットにおける難消化性多糖類摂取の影響について

フィチン酸により増悪する LEC ラットの肝炎発症に対し HAS がおよぼす影響について検討した結果、肝炎発症は HAS 摂取により回復を認めなかった。これは、HAS 摂取の効果が、フィチン酸による亜鉛や鉄の吸収阻害の回復と同時に銅の吸収も促進したためと考えられた。

## 4. 免疫機能におよぼす亜鉛摂取とたんぱく質摂取の相互作用について

たんぱく質摂取と亜鉛摂取の相互作用が免疫機能に対しておよぼす影響についてラットを用いて検討した結果、低たんぱく質食摂取群においては、飼料中に亜鉛を添加しても、亜鉛の吸収量および血漿中亜鉛濃度は増加せず、このとき免疫機能の回復も認められないことが示された。

## 5. たんぱく質摂取が亜鉛吸収に関与する遺伝子発現におよぼす影響について

亜鉛吸収に関与する担体である MT-1 および ZnT-1 の mRNA 量に対して、たんぱく質摂取の影響を検討した結果、小腸における両担体の発現は、低亜鉛食群のみならず、低たんぱく質食群でも低下を認め、たんぱく質制限時における亜鉛吸収能の低下には、MT-1 および ZnT-1 が関与していることが示唆された。

総括すると、軽度な亜鉛欠乏でも、LEC ラットでは肝炎を増悪させた。これは、ウィルソン病患者への栄養指導に向けて基礎データとして提供できると考えられる。また、亜鉛の生体内有効性を高めるには十分なたんぱく質摂取が重要であることが示され、本結果は、昨今市場でみられる亜鉛の栄養補助食品などの利用や、たんぱく質不足になりがちな高齢者への亜鉛投与に際する留意点として考慮されたいと考える。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 原 博

副 査 教 授 松 井 博 和

副 査 教 授 川 端 潤

学 位 論 文 題 名

## 肝炎発症と免疫能維持における亜鉛と

### 他の栄養素との関わり

本論文は、92頁からなる和論文であり、図8と表26を含み、参考論文3編および補足論文3編が添えられている。

亜鉛は、様々な生理機能を備えた必須微量元素である。現在、先進国でも多くの人々が軽度な亜鉛欠乏にあると考えられている。亜鉛欠乏には、長期にわたる亜鉛の摂取不足が一義的要因であるのに加え、生体側の状態や食事中的他成分、特にたんぱく質、フィチン酸および難消化性多糖類などが関与すると考えられる。

著者は、地方衛生研究所の研究業務として、先天性銅代謝異常症であるウィルソン病のマススクリーニングのパイロットスタディに参加してきた。本疾病は、銅代謝に異常があり銅排泄が正常になされず、肝臓、腎臓、脳などに過剰の銅が蓄積し、フリーラジカル産生によりこれらの臓器に障害をきたす疾病である。治療においては、銅キレート剤投与の他、銅を多く含む食品の制限がなされる。亜鉛は食品中には銅と共に存在することが多く、銅の摂取制限は同時に亜鉛の摂取量低下につながると考えられる。先に述べたように、亜鉛の吸収は、他の食品成分、特にフィチン酸の摂取により低下することが知られている。亜鉛摂取の低下やフィチン酸の多量摂取が、本疾病患者の肝炎発症に影響をおよぼす可能性があるが、この点に関し実証した報告は無い。

本研究では、これらのより詳細な解明を目指し、ウィルソン病の動物モデルLECラットを用い、亜鉛制限とフィチン酸摂取による軽度な亜鉛欠乏が本ラットの肝炎発症におよぼす影響について検討した。また、この実験系を用い、カルシウムなどミネラルの吸収を促進することが知られている難消化性多糖類が、LECラットに対するフィチン酸の影響に対し、どのように作用するかについて検討した。

さらに、亜鉛の吸収に重要であるたんぱく質摂取と亜鉛摂取の関連を考察する目的で、免疫学的指標を用いて検討し、さらに、亜鉛吸収に関与する担体であるメタロチオネインと亜鉛トランスポーターの発現について検討した。

これらについて、以下のような結果を得ている。

#### 1. 肝炎易発症モデルラットにおける亜鉛欠乏の影響について

低亜鉛食摂取およびフィチン酸食摂取による軽度な亜鉛欠乏が、LEC ラットの急性肝炎におよぼす影響について検討した結果、軽度な亜鉛欠乏は肝炎を増悪させることを明らかにした。これは、銅のみの吸収および肝臓への蓄積増加が原因ではなく、亜鉛あるいは鉄の吸収の低下による肝臓での相対的銅濃度増加が影響したことが示唆された。

#### 2. 難消化性多糖類摂取が正常ラットの亜鉛、銅および鉄の吸収に与える影響

フィチン酸による LEC ラットの肝炎増悪への難消化性多糖類の有効性を探索する目的で、その前段として、正常ラットを用い、亜鉛、銅および鉄の吸収に対する難消化性二糖類[difuctose anhydride III (DFA III)]、およびレジスタントスターチ[ハイアミローススターチ(HAS)]の影響を検討した。その結果、亜鉛の吸収量、血漿濃度および肝臓濃度は、フィチン酸摂取により低下するが、DFA III および HAS の添加によりやや回復し、その程度は HAS が大きかった。また、HAS 摂取はフィチン酸による鉄の吸収阻害も回復させ、銅の吸収も増加させる傾向を示した。

#### 3. 肝炎易発症モデルラットにおける難消化性多糖類摂取の影響について

フィチン酸により増悪する LEC ラットの肝炎発症に対し HAS がおよぼす影響について検討した結果、肝炎発症は HAS 摂取により回復を認めなかった。これは、HAS 摂取が、フィチン酸による亜鉛や鉄の吸収阻害の回復とともに銅の吸収も促進したためと考えられた。

#### 4. 免疫機能におよぼす亜鉛摂取とたんぱく質摂取の相互作用について

たんぱく質摂取と亜鉛摂取の相互作用が免疫機能に対しておよぼす影響についてラットを用いて検討した結果、低たんぱく質食摂取群においては、飼料中に亜鉛を添加しても、亜鉛の吸収量および血漿中亜鉛濃度は増加せず、このとき免疫機能の回復も認められないことが示された。

#### 5. たんぱく質摂取が亜鉛吸収に関与する遺伝子発現におよぼす影響について

亜鉛吸収に関与する担体である MT-1 および ZnT-1 の mRNA 量に対して、たんぱく質摂取の影響を検討した結果、小腸における両担体の発現は、低亜鉛食群のみならず、低たんぱく質食群でも低下を認め、たんぱく質制限時における亜鉛吸収能の低下には、MT-1 および ZnT-1 が関与していることが示唆された。

本論文は、軽度な亜鉛欠乏でも、LEC ラットでは肝炎を増悪させること、亜鉛の生体内有効性を高めるには十分なたんぱく質摂取が重要であることを明らかにした。また、たんぱく質摂取の亜鉛吸収促進機構の一端を解明した。これらは、ウィルソン病患者への栄養指導に向けて基礎データとして提供し、また、昨今市場でみられる亜鉛の栄養補助食品などの利用や、たんぱく質不足になりがちな高齢者への亜鉛投与に際する留意点についての基礎データとして提供するものであり、高く評価できる。

よって、審査員一同は、齋藤明子が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。