

外因性高コレステロール血症ラットの遺伝的背景及び食品機能性評価モデル動物としての利用に関する研究

田中, 愛健

<https://hdl.handle.net/2324/1441321>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）



氏名 : 田中 愛健
論文題目 : 外因性高コレステロール血症ラットの遺伝的背景及び
食品機能性評価モデル動物としての利用に関する研究

論文審査の結果の要旨

血中コレステロール濃度の上昇は動脈硬化症に対する重要なリスクファクターであり、高コレステロール血症の発症メカニズムおよび予防・治療に関する研究が数多く行われてきた。外因性高コレステロール血症 (ExHC) ラットは食事コレステロール高応答者に対するモデルラットであり、食餌コレステロール摂取により速やかに高コレステロール血症を発症し、その症状は雌ラットでより重篤である。これまでに、この ExHC ラットにおける雌雄共通の食餌性高コレステロール血症の発症メカニズムとして、肝臓において脂肪酸合成酵素の活性が低下し、トリアシルグリセロール (TAG) 量が減少することによって、コレステロールエステルに富み、血中からの消失が遅い β -極低密度リポタンパク質 (β -VLDL) を分泌することが示された。しかし、この遺伝的背景およびコレステロール以外の代謝については研究が進んでいない。本論文は、この ExHC ラットの食餌性高コレステロール血症発症の遺伝的背景に関するさらなる解析、また、雌特異的な原因遺伝子座である第5染色体上にある *Dihc1* 領域について解析を行ったものである。さらに、ExHC ラットは食餌コレステロール負荷により容易に食餌誘導性高コレステロール血症を発症することから、血中コレステロール濃度低下作用評価モデル動物として優れていると考え、検討も行っている。

まず、 β -VLDL 分泌の原因である肝臓での TAG および脂肪酸代謝について、ExHC ラットとその起源系統である SD 系ラットを比較し、肝臓で発現している遺伝子の mRNA 量を中心に解析を行った。その結果、リポタンパク質の肝臓からの分泌および取込に關与する mRNA の発現量には差がなく、複数の *de novo* 脂肪酸合成系遺伝子の mRNA 発現量が低下していることを明らかにした。このとき、TAG 合成系の遺伝子についてはその mRNA 発現量に有意な差がなかったことから、これまでに高コレステロール血症の発症に重要であると考えられてきた肝臓 TAG 量の減少は *de novo* 脂肪酸合成の減少によるものが大きいことを mRNA 発現量においても明らかにした。また、ExHC ラットにおいて *de novo* 脂肪酸合成の基質となる糖の代謝について評価を行った。ExHC ラットは SD 系ラットと比較して有意に高い血清インスリン濃度を示し、インスリン抵抗性指標である HOMA-IR 値は ExHC ラットにおいて有意に高くなった。従って、ExHC ラットはインスリン抵抗性を呈していることが明らかとなった。

ExHC ラットの血清コレステロール濃度は摂取コレステロール量に比例することから、血清コレステロール濃度低下作用を有する可能性のある食品成分・薬剤に対する評価モデルラットとして優れているものと思われる。そこで ExHC ラットを用いて血清コレステロール濃度低下作用が報告されている米胚乳タンパク質 α -グロブリンおよびコレステロール吸収阻害剤であるエゼチミブの血清コレステロール濃度低下作用の評価を行った。その結果、ExHC ラットでは、少量の食餌コレステロール負荷 (0.5%) においても血清コレステロール濃度低下作用を評価できることを示した。ExHC ラットはコレステロール吸収阻害剤の優れた評価モデルラットであることが明らかとなった。

最後に、未だ責任遺伝子が不明である ExHC ラットにおける血清コレステロール濃度を規定する雌特異的な原因領域 *Dihc1* 領域の限局化を行った。次に、ExHC ラット全ゲノムのシーケンスから得た変異情報、さらに肝臓のマイクロアレイ解析による全遺伝子の網羅的な mRNA 発現量情報に基

づいて、候補遺伝子の解析を行った。この結果、Dihc1 領域を約 6.2 Mbp に限局し、19 遺伝子の発現量が ExHC ラットにおいて有意に変動していることを明らかにした。また、週齢により血清コレステロール濃度を規定する領域が異なることも発見した。この結果から、加齢による血清コレステロール濃度に対する責任遺伝子座として、Dihc1 領域とは別に約 7.4 Mbp の Dihc3 領域を第 5 染色体上に新たに見出した。

以上要するに、本研究は食事性高コレステロール血症の発症の遺伝的背景の解明と疾患対応型モデル動物の開発について新たな知見を見出したものであり、栄養化学の発展に寄与する価値ある業績と認める。よって、本研究者は博士（農学）の学位を得る資格を有するものと認める。