



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Dietary Effect of Squalene and Farnesol on the Lipid Metabolism of Obese/diabetes KK-Ay Mice and Wild-type C57BL/6J Mice [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	劉, 少凱
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(水産科学)
Dissertation Number	甲第13538号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74278
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shaokai_Liu_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（水産科学）

氏名：劉 少 凱

	主査 教授	細 川 雅 史
審査委員	副査 教授	宮 下 和 夫
	副査 准教授	別 府 史 章

学 位 論 文 題 目

Dietary Effect of Squalene and Farnesol on the Lipid Metabolism of
Obese/diabetes KK-*A^y* Mice and Wild-type C57BL/6J Mice
(肥満/糖尿病KK-*A^y*マウスと野生型C57BL/6Jマウスの脂質代謝に及ぼすスク
ワレンとファルネソールの効果)

心疾患は多くの国で死因の上位を占めており、その効果的な予防法の確立は世界的な関心事である。心疾患の発症は、食生活や運動習慣などと密接に関係しており、この観点からの疫学調査が多数実施されている。その結果、魚介類を多く摂取する地域や地中海沿岸域国では、心疾患患者の少ないことが報告されており、それぞれの地域に特徴的な食生活（食素材）がその要因であるとされている。例えば、オリーブ油は、地中海沿岸域国の食生活を代表する食材であり、オリーブ油に含まれる様々な脂溶性成分が心疾患リスクを軽減すると考えられている。こうしたオリーブ油中の特徴的な成分としてスクワレンが知られている。スクワレンは、トリテルペン類に属する脂質成分であり、オリーブ油のほかに水産物中にも多く含まれている。特に、サメ肝臓はスクワレンを最も多く含む天然素材であり、肝臓脂質の80%以上がスクワレンで構成されている。スクワレンの生理作用として、抗腫瘍、抗アレルギー、抗酸化、皮膚、肝臓、神経細胞の保護などがこれまで報告されているが、心疾患リスク軽減に対するスクワレンの寄与について科学的に検証した例は少ない。現在、サメ肝油などは健康機能性素材としてサプリメントなどに利用されているが、その主成分であるスクワレンの生理作用に関する詳細な検討はほとんど行われていない。そこで、本研究では、スクワレンの生理作用について、特に、心疾患との関連で検討を実施した。

ところで、多くの心疾患はアテローム性動脈硬化によって引き起こされることが多く、血中に過度のLDL コレステロールが存在する状態(脂質異常症)は、アテローム性動脈硬化

の主な発症リスクである。一方で、HDL コレステロールはこのリスクを軽減する最大の因子と考えられている。そこで、本研究では、正常(C57BL/6J)と肥満・糖尿病病態(KK-*A*^y)の2種類のマウスを用い、スクワレンの脂質代謝に対する影響を中心に検討した。また、スクワレンはアセチル CoA からコレステロールが生合成される過程での中間代謝物であり、アセチル CoA からスクワレンに至る過程の重要な代謝物としてファルネソールが知られている。そこで、ファルネソールの脂質代謝に対する作用についても本研究では検討した。

本研究で得られた成果は以下のように要約される。

1. 肥満・糖尿病病態マウスにスクワレンを投与した場合の血漿脂質について解析し、LDL コレステロール、総コレステロール、トリアシルグリセロール(TAG)に大きな変化がないにもかかわらず、HDL コレステロールが有意に増大することを見出した。これに対して、正常マウスの脂質代謝に対するスクワレンの効果はほとんどないことも見出した。こうした結果から、HDL コレステロールの増大に基づく、スクワレンの特異的な動脈硬化リスク軽減作用を明らかにした。また、肥満や糖尿病といった代謝異常が誘発された場合、スクワレンは、血漿中の HDL コレステロールレベルを増大させるだけでなく、肝臓中の HMG-CoA reductase の発現を阻害することで肝臓コレステロールレベルも減少させること、その結果、有意差は見られなかったものの、血漿中の LDL コレステロール含量も減少させることを見出した。こうしたスクワレンの作用もその抗動脈硬化能と関係することを明らかにした。

2. スクワレンは肥満・糖尿病病態マウスのコレステロール代謝に対する改善作用を示したが、一方で、肝臓の TAG などの中性脂質の過度の蓄積を引き起こすことを明らかにした。同様の効果は、肥満・糖尿病病態マウスほど顕著ではなかったが、正常マウスでも見られることを示した。したがって、スクワレン摂取は血中の HDL コレステロールレベルを増大させることで、アテローム性動脈硬化リスクを減少させるが、肝臓中に脂肪を蓄積させることにより脂肪肝のリスクを増大させる危険性も有することを明らかにした。

3. ファルネソールはアセチル CoA から動物体内でスクワレンが合成される場合の中間代謝物であり、様々なフルーツなどにも見出されるイソプレネン化合物である。ファルネソールの生理作用としては、抗腫瘍活性、生体内抗酸化性、抗アレルギー活性などが知られているが、脂質代謝に対する作用に関する知見は少ない。本研究では、肥満・糖尿病病態マウスの脂質代謝に対するファルネソールの影響について検討し、血漿 HDL コレステロール増大作用を見出した。しかし、その作用はスクワレンよりも弱いものであった。ただし、スクワレンを投与した場合には肝臓への脂肪の蓄積が観察されたが、ファルネソールの場合にはそうした影響は見られなかった。

以上、本研究により、HDL コレステロールの増大作用に基づくスクワレンの動脈硬化リスク軽減作用が見出された。一方で、スクワレンの摂取が脂肪肝リスクを増大させる危険性も指摘された。スクワレンは健康食品素材としてサプリメントなどに利用されており、その原料には主としてサメ類が用いられている。本研究で見出された脂質代謝に対するスクワレンの特徴的な生理作用は、サメ類などを食品素材として利用する上で、極めて有用な知見であると高く評価できる。よって審査員一同は本研究の申請者が博士（水産科学）の学位を授与される資格のあるものと判定した。