



Title	ラットにおける12 α 水酸化胆汁酸による肝脂質蓄積と血圧上昇との関連に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	下田, 智子
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(農学)
Dissertation Number	甲第15290号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89409
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shimoda_Tomoko_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（農学） 氏名 下田 智子

審査担当者 主査 教授 石塚 敏
副査 教授 園山 慶
副査 准教授 比良 徹

学位論文題名

ラットにおける 12α 水酸化胆汁酸による肝脂質蓄積と血圧上昇との関連
に関する研究

本論文は、和文 69 頁、図 9、表 5、2 章からなり、参考論文 2 編が添えられている。

脂肪肝が代謝異常により引き起こされることを明確にした代謝異常関連脂肪肝疾患 (MAFLD) は、腎機能障害や心血管疾患のリスクの予測因子となる。それに関わる代謝物の解析は脂肪肝の予防に重要な情報を提供すると考えられる。これまでに、高脂肪食を摂取したラットでは胆汁を介する 12α 水酸化胆汁酸 ($12\alpha\text{OH BA}$) の分泌が増加し、その糞便排泄はエネルギー摂取量を反映することが明らかにされた。さらに、肝臓、門脈血漿、および糞における $12\alpha\text{OH BA}$ 濃度と肝脂質蓄積との間には有意な正の相関が認められた。肝臓で合成される一次 $12\alpha\text{OH BA}$ であるコール酸 (CA) をラットに与える実験を行ったところ、飼料への CA 添加量を 0.5 g CA/kg とすることで、高脂肪食摂取で観察されるような体内の胆汁酸代謝を再現できることを見出した。この条件で十数週間飼育すると、炎症や繊維化を伴わない肝脂質蓄積、血漿トランスアミナーゼ活性の増加、血漿アディポネクチン濃度の低下、消化管における物質透過性の亢進など、非感染性疾患で観察される様々な症状を誘導した。この状態は肥満を伴わないことから、非肥満型の初期脂肪肝モデルと考えることができる。非感染性疾患では脂質代謝と血圧との関連が示されていることから、本研究では $12\alpha\text{OH BA}$ による脂質代謝と血圧との関連を検討した。

1. Wistar ラットと WKAH ラットにおける肝脂質蓄積の変動係数 (CV) 評価

近交系動物は薬理学や栄養学等の広い研究分野で用いられているものの、近交系と非近交系動物間の脂質代謝指標の変動に関しては検討されていない。そこで、非近交系 Wistar ラットと Wistar ラットに由来する近交系である WKAH ラットを用いて体重、肝臓重量、肝臓中の中性脂質 (TG) およびコレステロール (Chol) 濃度と血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ活性 (ALT) の CV を検討した。その結果、体重や肝臓重量の CV に近交系と非近交系との間の差は認められなかった。一方、肝 TG および Chol と血漿 ALT 活性の CV は、非近交系である Wistar ラットでは 30~40% である一方、近交系である WKAH ラットでは 10~25% と低い値に留まることを見出した。さらに、これらの CV 値は実験期間の長さに影響を受けないことが示された。これらのことは、肝

脂質蓄積などの代謝指標の評価に関しては非近交系よりも近交系ラットが有用であることを示している。

2. コール酸添加食摂取ラットにおける肝脂質蓄積は血圧上昇を伴う

肝臓の脂質蓄積は非感染性疾患の中でも早期に生ずる症状と考えられており、糖尿病や高血圧などの発症リスクを上昇させる。そこで、前述の CA 添加食摂取ラットを用いて、肝脂質蓄積と血圧上昇との関係を検討した。WKAH ラットを 2 群に分け、AIN-93 に準拠した食餌または CA 添加食 (0.5 g CA/kg 飼料) を与えた。試験開始から 12 週間後に CA 群において収縮期血圧および拡張期血圧の増加と肝脂質濃度の増加が観察された。これまでに肝臓における脂質蓄積は試験開始 1 週間後には観察されたことから、肝脂質蓄積の亢進が血圧の上昇より早期に起こることが示された。レニン-アンジオテンシン系関連の遺伝子発現や血中ナトリウム濃度に群間差がなかったことから、CA による血圧上昇にこれらの関与は考え難い。一方、尿中アルブミン濃度は CA 群で高値を示した。また、肝臓中の 4 β -ヒドロキシコレステロールや β -エポキシコレステロールおよびフルクトースの濃度と血圧との間に有意な正の相関が観察されたことから、酸化コレステロール生成亢進がこの血圧上昇に関与する可能性が推察された。これらのことは、摂取エネルギーが増加すると分泌が増える 12 α OH BA そのものが、血圧の上昇や尿中アルブミン排泄の増加に関わることが示され、脂肪肝と血圧上昇および腎機能障害を結びつける因子である可能性が示された。

本研究により、肝臓における TG の変動係数が低値に収まる近交系動物を用いることで脂質代謝の変動を鋭敏に検出できることが見出された。また、近交系ラットを用いた実験において、12 α OH BA による肝脂質蓄積が血圧上昇や尿中アルブミン値の上昇を伴うことが示された。MAFLD は段階的に悪化するため、改善が見込める段階と改善できない程の段階が想定される。このことは、生活習慣による疾患の予防を目指すためにはより早期の疾患モデルの構築が必要となることを意味する。これらの結果は、初期の単純性脂肪肝と高血圧発症の関連について、新たな観点を提示するものである。よって、審査員一同は、下田 智子が博士（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。