

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

主論文の要旨

論文題目 タイワンシジミ (*Corbicula fluminea*) 抽出物の
 生理機能およびその生理活性物質の探索
氏名 千々松 武司

論文内容の要旨

シジミは Cyrenidae に分類される二枚貝であり、日本では汽水性のヤマトシジミと、淡水性のマシジミ、セタシジミが生息している。台湾においては、淡水性のタイワンシジミ (*Corbicula fluminea*) が生息しており、東南アジアにおいてシジミはなじみの深い食材である。また中国において 1578 年に刊行された「本草項目」の中でシジミは、酒毒目黄を解すとあり肝機能に対する有効性が示唆される記載があり、生薬としても長年利用されている。一方で近年、遺伝的要素と、食習慣や運動習慣を含む生活習慣によって、引き起こされるメタボリックシンドロームが問題となっている。メタボリックシンドロームは肥満、インスリン抵抗性、脂質代謝異常、高血圧、耐糖能異常を含む代謝異常であり、日本において高い死因である心疾患や脳血管疾患を引き起こすことが知られている。特に、脂質代謝異常の 1 つである高コレステロール血症は、酸化等による変性 LDL によって引き起こされると考えられる動脈硬化の進展に深く関係している。また、メタボリックシンドロームの肝臓での表現型とされている非アルコール性脂肪肝および非アルコール性脂肪性肝炎も近年増加しており、肝硬変・肝がんへ進展することから問題となっている。上述したようにシジミは昔から食材としてだけでなく、生薬として利用されてきた。そこで、本研究では、生活習慣病に対するタイワンシジミの生理活性および、その生理活性物質の探索を行った。

シジミは伝承的に肝機能や二日酔いなどの飲酒に対する効果が言われている。そこで、まずシジミが有する生理活性についてタイワンシジミの熱水抽出物 (FCE) を用いて、ラットにガラクトサミンを腹腔内投与することによって誘導される肝障害に及ぼす影響、またラットにアルコールを経口投与することによって引き起こされる脂肪肝およびアルコール代謝に及ぼす影響を検討した。その結果、FCE はガラクトサミンによる血清 AST および ALT 値の上昇を有意に抑制した。また、FCE はアルコール摂取による肝臓への脂肪の蓄積に対し抑制傾向を示し、また肝臓コレステロール値は対照

群に対し有意に低値を示した。さらに、FCE 投与群はアルコール投与後の血中アルコール濃度を低く保ち、血中アルコールの消失速度が速かった。これらの結果から、伝承的に言われているようにシジミには肝機能改善効果やアルコール代謝促進効果があることが示唆された。アルコール代謝に及ぼす影響を検討した試験において、FCE によってラットの肝臓コレステロールの有意な低下が見られ、FCE は脂質代謝、特にコレステロール代謝に影響を及ぼす可能性が示唆された。

そのため次に、コレステロール代謝に及ぼす影響を検討した。まず、広く高コレステロール血症モデルとして用いられている高コレステロール食をラットに投与する外因性高コレステロール血症モデルを用いて検討を行った。FCE は投与量依存的に血清及び肝臓コレステロールを低下させた。また、FCE 中の生理活性物質を探索するため、FCE の主要な構成成分であるタンパク質画分と脂質画分のコレステロール低下作用を検討したが、どちらも血清及び肝臓コレステロール低下作用を示した。更に、特に強い活性が見られた脂質画分をカラムクロマトグラフィーによって9つの画分に分離しコレステロール低下作用を検討した。9つの画分のうち、2つの画分に強いコレステロール低下作用が見られ、1つはスフィンゴ脂質を主成分として含む画分であり、もう1つは中性脂肪とステロールエステルを含む画分であった。これら2つの画分では肝臓におけるコレステロール代謝の律速酵素である CYP7A1 mRNA 量が多かった。これらの結果から、タイワンシジミ中にはいくつかのコレステロール低下作用を示す化合物が含まれることが考えられるが、特にスフィンゴ脂質を含む脂質画分がコレステロール異化代謝を促進することで、強いコレステロール低下作用を示すことが示唆された。外因性高コレステロール血症モデルを用いて検討を行ったが、このモデルは外因性コレステロールによって肝臓でのコレステロール合成が抑制されることが知られている。臨床的には、肝臓で合成される内因性コレステロールの影響も重要である。そこで、次に生体異物であるクロレトンによって引き起こされる内因性高コレステロール血症モデルラットを用いて検討を行った。その結果、FCE およびそのタンパク質画分、脂質画分ともにコレステロール低下作用を示した。また、この実験動物モデルは内因性高コレステロール血症だけではなく、肝臓への脂肪の蓄積および肝障害を引き起こすモデルでもある。FCE およびタンパク質画分、脂質画分ともに肝臓への脂肪の蓄積を抑制し、血清 ALT および ALT 値の上昇を抑制した。これらの結果からタイワンシジミにはコレステロール代謝を含む脂質代謝を促進する生理活性物質が含まれており、この候補の1つとしてスフィンゴ脂質の可能性が示唆された。

本研究において、タイワンシジミの熱水抽出物である FCE は、生活習慣によって引き起こされる脂質代謝異常や肝機能障害に対して改善効果を有することを見出した。また、その効果は脂溶性成分および水溶性成分の複数の成分によって複合的に引き起こされていることも明らかにした。さらに、コレステロール低下作用については、脂溶性成分でも、特にスフィンゴ脂質画分に強い活性があることを見出した。今後の更なる研究によって、活性化合物の同定を行い、詳細なメカニズムを明らかにすることで、生活習慣病に対する機能性食品や治療薬の開発への応用が期待される。