

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 千々松武司

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

論文審査担当者

主査	名古屋大学准教授	小田裕昭
委員	名古屋大学教授	松田 幹
委員	名古屋大学教授	堀尾文彦
委員	大分大学教授	望月 聡

近年、食習慣や運動習慣を含む生活習慣などの環境因子や遺伝因子によって引き起こされるメタボリックシンドロームや生活習慣病が問題となっている。メタボリックシンドロームは肥満やインスリン抵抗性、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、脂質代謝異常の一つである高コレステロール血症は、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。これまでにメタボリックシンドロームを予防するため、様々な機能性食品生物が見出されてきている。

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、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、東アジアにおいてシジミはなじみの深い食材である。1578年に中国で刊行された「本草綱目」の中でシジミは、酒毒目黄を解すとあり、肝障害や胆汁分泌に対して有効であると記載があり、生薬としても長年利用されている。シジミなどの二枚貝は、プランクトンなどが産生する有用化合物の濃縮工場として働くことに注目して、シジミ中に含まれる機能性成分によるメタボリックシンドローム、生活習慣病に対する生理機能を探索し、その生理活性物質の探索を行った。

最初に、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ため、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を検討した。FCEはガラクトサミンによって引き起こされる肝障害のマーカーである血清AST、ALT値の上昇を有意に抑制した。次に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肝臓への脂肪の蓄積およびアルコール代謝に及ぼす影響を検討した。FCEはアルコール摂取による肝臓への脂肪の蓄積を抑制する傾向を示し、FCE投与群は血中アルコールの消失速度を早めた。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。

次に、FCEのコレステロール代謝に及ぼす影響を検討した。高コレステロール血症モデルとして、高コレステロール食をラットに与える外因性高コレステロール血症モデルと、生体異物をラットに与える内因性高コレステロール血症モデルを用いた。外因性高コレステロール血症モデルにおいてFCEは血清及び肝臓コレステロールを低下させた。FCEは肝臓のコレステロール異化代謝の律速酵素であるCYP7A1の遺伝子発現を亢進するため、コレステロール代謝を改善したことが示唆された。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分離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ところ、両画分に血清及び肝臓コレステロール低下作用が見出された。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つの画分に分画しコレステロール低下作用を検討し、2つの画分に強いコレステロール低下作用が見られた。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つの画分は肝臓における CYP7A1 mRNA 量を増加させていた。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は、コレステロール摂取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。ヒトでは、肝臓で合成される内因性コレステロールが高コレステロール血症に重要であることが知られている。そこで、生体異物としてクロレトンを用いて、内因性高コレステロール血症モデルにおける FCE の影響を検討した。FCE およびその分離タンパク質画分、脂質画分ともに肝臓、血清コレステロール低下作用を示した。FCE および分離タンパク質画分、脂質画分はいずれも肝臓 CYP7A1 mRNA 量を増加させ、コレステロール異化代謝を促進したために血清、肝臓コレステロール濃度を低下させたものと考えられた。このことは、FCE は、コレステロール異化代謝を亢進することによって、外因性、内因性と原因が異なる高コレステロール血症を改善させることを示している。さらに FCE および分離タンパク質画分、脂質画分は生体異物によって引き起こされる肝臓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 FCE 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、この候補の一つとしてスフィンゴ脂質が見出された。

以上のように、千々松は Тайワンシジミ の熱水抽出物である FCE に、メタボリックシンドロームや生活習慣につながるコレステロール代謝異常、肝臓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明らかにした。コレステロール低下作用については、FEC 中の分離タンパク質画分と脂質画分に複数の機能性成分があることを見出し、脂溶性成分では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。これらの研究業績は、博士（農学）を授与するのに十分な業績であると審査委員会は判断し、合格と判定した。