

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 内藤 由紀子

血中コレステロール量の増大は心血管系疾患のリスク因子として重要である。近年は、これを防ぐ食物や食品に対する関心が高まっているが、とりわけ食用油中の植物ステロールは、血中コレステロールレベルを低下させることが明らかになり注目されている。一方、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) に菜種油を摂取させると、生存日数が短縮するという報告がある。申請者は、わが国で最も需要の多い食用油である菜種油による生存日数短縮の原因を究明することを主眼として詳細な研究を行った。

第1章では、研究目的および研究の背景について述べている。

第2章では、菜種油摂取による短命化の有無を確認し、脳卒中発症までの日数や、死亡動物の病理学的所見に関する結果を示した。SHRSP に菜種油または大豆油を 10 (w/w) % 含む無脂肪精製粉末飼料と 1 % 食塩水を摂取させると、菜種油群の生存日数は大豆油群より短縮することが確認された。菜種油群では血圧の上昇 (以下、昇圧) が亢進したが、剖検では菜種油群に特異的な器官や組織の傷害はみられなかったことから、菜種油摂取は SHRSP の高血圧症や脳卒中の発症に関連する病態の進行を助長することが示唆された。

第3章では、菜種油摂取による各種生理学的指標の変化を示した。SHRSP の他に、SHR および正常血圧 Wistar-Kyoto (WKY) ラットを用い、血圧測定、腎機能、血液学、血液生化学および病理学検査を実施した。SHRSP を用いた 7 週間摂取実験では、第 3 週以降に菜種油群の血圧が大豆油群より高値を示した。菜種油群では血液凝固時間が短縮し、血漿中コレステロールおよび脂質が増加した。病理学的には、両群に脳、心臓および腎臓の血管傷害に起因する所見が認められたが、程度および頻度には群間差がなかった。SHR および WKY ラットを用いた実験では、食塩負荷の有無や系統の違いに関わらず、菜種油摂取により昇圧が促進し、血小板数減少、好中球数増加、血漿中コレステロールおよび脂質の増加がみられた。26 週間菜種油を摂取した SHR および WKY ラットのいずれにおいても、胸

部大動脈標本のアセチルコリンおよびニトロプルシド誘発血管弛緩反応には、大豆油群と比べ差が認められなかった。また、腸管膜動脈標本のノルエピネフリン誘発収縮およびベラトリジン誘発灌流圧上昇にも差はなかった。これらの結果から、食塩負荷の有無やラットの系統に関わらず、唯一の脂肪源として菜種油を摂取させると、SHRSP および SHR の昇圧が亢進し、WKY ラットの血圧も上昇することが明らかとなった。

第4章では菜種油を摂取したSHRSPの血圧が短期間に上昇するか否か、昇圧の背景に血管反応性の変化があるか否かを調べた。摂餌量の10(w/w)%に相当する菜種油を、ラット用胃管を用いてSHRSPに4週間投与した。期間中に収縮期血圧を測定し、投与終了動物から得た摘出灌流腸間膜血管床標本の血管作動物質および脂肪酸代謝産物に対する反応、アラキドン酸作用によるプロスタノイド産生を調べ、胸部大動脈標本では K^+ free収縮反応を観察し、 Na^+ 、 K^+ -ATPase活性を測定した。食塩負荷がなく投与期間が短いにもかかわらず、菜種油群の収縮期血圧は大豆油群よりも高かった。摘出灌流腸間膜血管床の反応性およびプロスタノイド産生量には、群間差が認められなかったが、菜種油群では胸部大動脈標本の K^+ free収縮が増強し、 Na^+ 、 K^+ -ATPase活性が上昇した。

第5章では、高血圧症や脳卒中と関わりのある血液凝固能、血小板凝集能および赤血球浸透圧抵抗性について検討した。血小板凝集能には群間差がなかったが、菜種油群で赤血球の脆弱化と血液凝固時間の短縮が認められた。従って、細胞膜の脆弱化が全身で起きているとすれば、SHRSPの高血圧症による血管傷害を促進すると考えられた。血液凝固時間の短縮は著しくはなかったが、脳卒中(梗塞)誘発の要因となることが推測された。

第6章では、病理学的に傷害が認められた臓器で細胞膜機能の変化が認められるか否かを調べた。その結果、菜種油群の Na^+ 、 K^+ -ATPase活性は、脳、心臓、血管および腎臓において大豆油群より高かったことから、菜種油摂取により、全身性に細胞膜機能の変化が起こることが示唆された。これらの知見から、膜の流動性および膜結合酵素の機能を維持するコレステロールが、菜種油中の植物ステロールによって置換され、膜機能が変化する可能性が考えられた。

第7章では、コレステロール添加菜種油を4週間投与したSHRSPの赤血球膜浸透圧抵抗性の変化を調べた結果を示した。その結果、大豆油群と比較して菜種油群の赤血球膜浸透圧抵抗性は低下したが、コレステロール添加菜種油群の膜抵抗性は大豆油群と同等であった。従って、菜種油摂取による赤血球膜の脆弱化は、摂取した油中の植物ステロールにより膜中のコレステロールが置換されて減少することが原因であると考えられた。

第8章では、SHRSPを用い、「菜種油群」および大豆油に多く含まれる「スティグマステロール添加菜種油群」の生存日数を比較した結果を示した。その結果、植物ステロール添加により生存日数がさらに短縮した。従って、生存日数短縮にはスティグマステロールの量よりも総植物ステロール摂取量が関与していると考えられた。

以上を要するに、本論文は菜種油の単独摂取による生理作用と本態性高血圧モデルラットにおける血圧上昇作用、生存期間の短縮を実証し、その作用機序の一部を明らかにしたものであり、その成果は学術上、応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士(獣医学)の学位論文として価値あるものと認めた。