

氏 名（本籍）おおはらまさと  
大原勝人

学 位 の 種 類                      博                      士                      ( 医                      学 )

学 位 記 番 号                      医 博 第 1 9 3 3    号

学位授与年月日 平成 15 年 3 月 24 日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当

研 究 科 専 攻                  東北大学大学院医学系研究科  
  (博士課程) 医科学専攻

学 位 論 文 題 目    バリンによるコレステロール動態への影響に関する研究

(主 查)

論文審査委員 教授 里見 進 教授 大井 龍 司

教授 田 林 晔 一

# 論文内容要旨

## 研究目的

我が国では食生活の欧米化により、動脈硬化の成立基盤としての高脂血症、糖尿病や高血圧等の患者が増加し、その結果生じる冠動脈疾患なども増加しつつある。近年の大規模試験の結果が報告され、コレステロールの低下療法を行うことによって、心血管イベントは明らかに抑制できることが示された。これまでの当教室における研究結果から、分岐鎖アミノ酸である L-バリンが、脂質代謝に影響を及ぼすことが明らかになった。本実験ではバリンの脂質代謝動態、特にコレステロール代謝及び動脈硬化形成に対する影響につき検討することを目的とした。

## 研究方法

バリンの血清生化学検査値、肝内脂質動態及び動脈硬化形成への影響を検討した。8週齢の雄性 New Zealand White Rabbit (NZW rabbit) 57羽を3群に分け、それぞれ通常食 (non-treat : NT 群)、0.2%コレステロール食 (cholesterol : CHO 群) 及び 0.2%コレステロール + 3%バリン食 (cholesterol + valine : CHO + VAL 群) を 13 週間給餌し、各種脂質検査及び Northern blot analysis を行った (実験 1)。更に、バリンが血清コレステロール低下作用を示し、その機序の 1 つとして胆汁酸が関与することが示唆されたため、バリンの胆汁酸への影響を検討する目的で、8週齢の雄性 NZW rabbit 36羽を4群に分け、それぞれ通常食 (NT 群)、0.2%コレステロール食 (CHO 群)、0.2%コレステロール + 3%バリン食 (CHO + VAL 群) 及び 3%バリン食 (VAL 群) を 6 週間給餌し、各種胆汁酸分画定量及び Northern blot analysis を行った (実験 2)。

## 研究結果

(実験 1) コレステロール負荷家兎にバリンを 13 週間投与することにより、血清総コレステロール、エステル型コレステロール、遊離コレステロール、リン脂質、LDL-コレステロール値が全て有意に低下した ( $p < 0.05$ )。また、中間採血 (6 週) で血清総胆汁酸がバリン投与にて有意に上昇していた ( $p < 0.05$ )。Northern blot analysis では、肝臓及び小腸での CYP 27 の mRNA 発現が、バリン投与により低下する傾向を認めた。また胸部大動脈のプラーク形成はバリン投与により軽減される傾向であった。

(実験 2) コレステロール負荷家兎にバリンを 6 週間投与することにより、胆汁中の chenodeoxycholic acid (CDCA) 濃度及び分画比が低下する傾向を認めた。更に、コレステロールを負荷していない群 (NT 群, VAL 群) においても、バリン投与により CDCA 濃度及び分画

比が有意に低下した。また、糞便中の胆汁酸分画では、コレステロール負荷家兎にバリンを投与することにより、deoxycholic acid (DCA) 及び総胆汁酸濃度が上昇し、一日当たりの排泄量も増加する傾向を認めた。更に、コレステロールを負荷していない群 (NT 群, VAL 群) においても、バリン投与により DCA 及び総胆汁酸濃度が有意に低下し、一日当たりの排泄量は有意に増加していた。Northern blot analysis では、バリン投与により、肝臓における CYP27 や farnesoid X receptor (FXR) の mRNA 発現が低下する傾向を認めた。胸部大動脈のプラーク形成は CHO+VAL 群でほとんど認めず、CHO 群に比し軽度であった。

## 結 論

バリン投与により、コレステロール負荷家兎の血清コレステロール値が有意に低下し ( $p < 0.05$ ), 胸部大動脈におけるプラーク形成を軽減させる傾向を認めた。また、バリンが胆汁酸合成系、特に alternative pathway の律速酵素である CYP27 の mRNA 発現を抑制し、肝臓での CDCA 合成を低下させることを示した。この CDCA は、FXR を介した胆汁酸合成の negative feedback に重要な働きを持ち、CDCA 産生を抑制することで feedback が抑えられると推測される。この様に、バリンによる血清コレステロール低下作用の機序の 1 つとして、コレステロール負荷にて惹起される胆汁酸合成の negative feedback を抑制し、コレステロール消費を促すことが考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

我が国でも食生活の欧米化により、各種成人病の患者が増加している。このため、生活習慣における栄養の問題が重要視されるようになった。これまで本研究室では、分岐鎖アミノ酸であるL-バリンの各種作用を研究してきたが、最近バリンが脂質代謝に影響を及ぼすことが明らかとなった。そこで、本研究ではバリンの脂質代謝動態、特にコレステロール代謝及び動脈硬化形成に対する影響につき検討した。

8週齢の雄性 New Zealand White Rabbit (NZW rabbit) を3群に分け、それぞれ通常食 (non-treat : NT 群)、0.2%コレステロール食 (cholesterol : CHO 群) 及び 0.2%コレステロール + 3%バリン食 (cholesterol+valine : CHO+VAL 群) を給餌し、各種脂質検査及び Northern blot analysis を行った。結果、CHO 群に比し、CHO+VAL 群にて血清総コレステロール値が有意に低下した ( $p < 0.05$ )。またバリン投与にて、一時的に血清総胆汁酸が有意に上昇することが分かった ( $p < 0.05$ )。更に、胆汁酸合成酵素である CYP27 の mRNA 発現が、バリン投与により低下する傾向を認めた。胸部大動脈のプラーク形成はバリン投与により軽減される傾向であった。そこで、このコレステロール低下作用に胆汁酸代謝が関わると考え、バリンの胆汁酸への影響を検討する目的で NZW rabbit を上記3群及び3%バリン食群 (VAL 群) に群分けし、各種胆汁酸分画定量及び Northern blot analysis を行った。結果、バリンを投与することにより胆汁中の chenodeoxycholic acid (CDCA) 濃度及び分画比が低下し、糞便中の deoxycholic acid (DCA) を含めた総胆汁酸濃度や排泄量が増加した。また、バリン投与により肝臓における CYP27 や farnesoid X receptor (FXR) の mRNA 発現が低下する傾向を認めた。胸部大動脈のプラーク形成は CHO+VAL 群でほとんど認めず、CHO 群に比し軽度であった。

以上のように本研究はバリンがコレステロール低下作用を有し、プラーク形成を軽減させることを示した。また、バリンが CYP27 の mRNA 発現を抑制し、CDCA 合成を低下させることを示した。この CDCA は、FXR を介した胆汁酸合成の negative feedback に重要な働きを持ち、CDCA 産生を抑制することで feedback が抑えられると推測される。この様に、本研究はバリンによる血清コレステロール低下作用を示すのみならず、コレステロール負荷にて惹起される胆汁酸合成の negative feedback を抑制し、コレステロール消費を促すという機序の一つを示した意義は大きく十分学位に値するものである。