

生活習慣病の分子標的制御に資する甘味料の効果と

その背景機構に関する研究

煙山 紀子

東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科

本研究の目的は、動物モデルを用いて、甘味料が生活習慣病の病態と背景メカニズムに及ぼす影響を解明することである。本研究は、生活習慣病として非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）と炎症性腸疾患（IBD）を、甘味料としてラカンカ抽出物（ラカンカ）を、NASH動物モデルまたは大腸炎モデルとしてラットまたはマウスにおけるコリン欠乏メチオニン低減アミノ酸（CDAA）食連続投与モデルとデキストラン硫酸（DSS）投与大腸炎モデルを、それぞれ用いて以下の3実験を実施した。本年度は、以下の3実験を実施した。

実験1では、6週齢のHsd:Sprague Dawley (Hsd)系とFischer 344

(F344)系雄性ラットに、CDAA食または基礎食を、3日間・2週間・4週間・3ヶ月間・6ヶ月間投与し、NASH様病態を比較検討した。その結果、血漿中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性の上昇と胎盤型グルタチオンS-トランスフェラーゼ

（GST-P）陽性の前癌性肝細胞巢数の誘発はF344ラットでのみ認められ、肝線維化はF344ラットでHsdラットより顕著であった。したがって、ラットにおけるCDAA食によるNASH様病態誘発性に系統差があることが明らかとなった。

実験2では、オリジナルCDAA食に対する感受性の低いマウスにおけるCDAA食モデルの開発と、同モデルにおけるラカンカの効果を検討するため、C57BL6/J系雄性マウスに改変したCDAA（mCDAA）食または基礎食を投与すると共に、ラカンカ（サンナチュレRM50）を0・0.2・0.6・2%の濃度で純水に溶解して混水投与した。投与期間は7カ月間とし、その期間中は一般状態を観察し、体重・摂餌量・摂水量を測定した。動物は、投与期間終了後に解剖し、剖検・臓器重量測定・血漿生化学的検査及び病理組織学的検査を実施した。その結果、基礎食群ではラカンカの投与に起因した毒性学的変化を認めなかったのに対し、mCDAA食投与群では血漿中AST・ALT活性が上昇し、肝において退色と腫瘍が肉眼的に散見された。ラカンカの併用投与は、mCDAA食によるこれらの変化に顕著な影響を与えなかったが、現在詳細を解析中である。

実験3では、DSS誘発マウス大腸炎モデルにおけるラカンカの効果を検討するため、1週間のDSS投与による急性モデル（実験3-1）と5日間毎にDSSの投与および休薬を2回繰り返した4週間の亜急性モデル（実験3-2）の2実験を実施した。実験3-1では、C57BL/6Jc1系雄性マウスを各群5匹の6群に分け、それぞれ対照・1.5% ラカンカ（混餌）・1.25% DSS（混水）・1.25% DSS+0.15% ラカンカ・1.25% DSS+0.5% ラカンカ・1.25% DSS+1.5% ラカンカ群として1週間飼育した。その結果、DSS群では、一般状態が悪化し、体重が減少し、大腸粘膜において炎症・細胞浸潤・粘液細胞の減少・E-cadherinの染色性増加を観察し、脾・肝における炎症関連遺伝子と大腸のMCP-1遺伝子の発現が増加した。これらの変化は、ラカンカの給餌によりいずれも軽減する傾向を示した。実験3-2では、DSSの5日間投与後に5日間休薬期間を設け、休薬期間中にはラカンカを混餌摂取として、これを2周期繰り返した後に解剖した。その結果、DSS群では大腸炎の病態発生が認められ、DSS休薬期間中においても一般状態の悪化が継続し、DSSの間歇投与により、DSSの間歇投与により、大腸のみならず非特異的な全身状態への影響認められた。このような状態では、ラカンカによる明らかな効果を確認することができなかった。これら2実験の結果から、ラカンカ抽出物は、DSS誘発大腸炎モデルの一定の条件において抑制的に作用する可能性が示された。

以上の結果より、CDAA食のラットNASH様病態誘発性は系統により感受性が異なることが判明し、昨年度に低感受性Hsdラットで得られたラカンカの抑制効果について、来年度に高感受性F344系ラットを用いて検索することが有意義であるものと示された。mCDAA食によるマウスNASH様病態に対するラカンカの効果については、来年度により詳細な解析を行う。DSS誘発マウス大腸炎モデルでは、ラカンカが少なくとも急性期の大腸炎病態を抑制する可能性が示された。したがって、ラカンカは、生活習慣病の発生と進展を抑制的に制御する機能を有する可能性を持つものと示唆された。