

ふりがな くろさわ とおる  
氏名 黒 沢 亨  
学位 博士 ( 農 学 )  
学位記番号 新大博 ( 農 ) 第 21 号  
学位授与の日付 平成 17 年 3 月 23 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当  
博士論文名 Development and application of a new mutant rabbit strain with hypercholesterolemia  
(高コレステロール血症を呈する新しい突然変異ウサギの系統開発とその応用)

論文審査委員

|    |    |    |    |
|----|----|----|----|
| 主査 | 教授 | 楠原 | 征治 |
| 副査 | 教授 | 新村 | 末雄 |
| 副査 | 教授 | 鈴木 | 敦士 |
| 副査 | 教授 | 門脇 | 基二 |
| 副査 | 教授 | 祝前 | 博明 |

#### 博士論文の要旨

本論文は、血中コレステロール値の高い雌雄のウサギの突然変異個体を基礎とし、高コレステロール血症を自然発症する新しいウサギの系統を確立するとともに、その病態を明らかにした。また、本系統のウサギを用いて、ココア粉末およびココアに含まれるポリフェノールの動脈硬化に対する抑制効果について解析したもので、重要な新知見を報告している。

1 : 高コレステロール血症ウサギと正常ウサギとの交配試験の結果から、本コレステロール血症は常染色体上の単一劣性遺伝子によって支配され、mRNA 分析において LDL 受容体をコードする 12 塩基対の DNA 欠損が確認され、このウサギを KHC ウサギ (Kurosawa and Kusanagi hypercholesterolemic rabbit) と命名した。KHC ウサギは、正常ウサギに比べ、血清コレステロール、トリグリセライドおよびリン脂質の値は 8 ないし 10 倍高く、HDL・コレステロール値は約 1/3 と低かった。これらの高コレステロール血症は出生時から死亡時まで長く持続したが、脂質以外の血清生化学的検査値に異常は認められなかった。

2 : KHC ウサギの大動脈には、脂質蓄積による粥状動脈硬化病変と石灰化による中膜硬化病変の 2 種類が認められた。粥状動脈硬化病変の進展度合いは雌雄で差がなく、2 ヶ月齢前後では僅かな病変であったが、加齢に伴って増大した。これらの粥状硬化の初期病変は泡沫細胞が集積した脂肪斑として認められ、加齢とともに繊維斑へと進展するのが確かめられた。一方、中膜硬化病変は 4 ヶ月齢以降 25% にみられ、中膜の上層の 1/2 ないし 1/3 の部位にみられ、楕円形または長円形のカルシウムの沈着として観察された。また、これらの粥状硬化と中膜硬化の病変が混在する部分も確認された。冠状動脈の粥状硬化病変は 4 ヶ月齢から認められ、9 ヶ月齢以降全例で観察された。

3 : 3ヶ月齢の KHC ウサギにココア粉末を6ヶ月間混餌投与し、ココア粉末に含まれるポリフェノール (cacao liquor polyphenols) の抗動脈硬化作用を検討した。その結果、血漿中脂質プロファイルにはほとんど変化はみられなかったが、血漿中脂質過酸化物の減少と LDL の抗酸化作用が認められた。ココア粉末投与群の大動脈における動脈硬化病変の大きさはコントロール群に比べて有意に小さく、組織中のコレステロールと血漿中脂質過酸化物含量も低下傾向を示した。

4 : ココア粉末から抽出したポリフェノールを3ヶ月齢の KHC ウサギに6ヶ月間混餌投与した結果、ココア粉末を投与した場合と同様に、血漿中脂質プロファイルはほとんど変化しなかったが、血漿中脂質過酸化物の減少と LDL の抗酸化作用が認められた。大動脈の動脈硬化病変の大きさは有意に縮小し、内膜肥厚における泡沫細胞の減少とともに、その効果は大動脈の粘弾性に有意な変化として確認された。一方、KHC ウサギの LDL を用いた *in vitro* の実験では、ポリフェノールは低濃度から酸化剤添加による LDL 酸化の開始時間を有意に延長した。このポリフェノールの抗酸化作用は、抗酸化物質として知られているビタミン C、ビタミン E および医薬品のプロブコールと比較しても強いことが明らかであった。

#### 審査結果の要旨

本論文は4部からなっており、第1部では血中コレステロール値の高い雌雄のウサギの突然変異個体を見出し、これらを交配させることによって高コレステロール血症を自然発症する新しいウサギの系統を確立し、第2部ではこの高コレステロール血症のウサギの病態を検索し、脂肪蓄積による粥状動脈硬化病変と石灰化による中膜硬化病変を併発していることを指摘している。また、第3部ではココア粉末をこの高コレステロール血症のウサギに投与して抗動脈硬化作用を検討し、ココア粉末が血漿中脂質過酸化物の減少、LDL の抗酸化作用および組織中のコレステロールを低下させることを示唆し、さらに第4部ではココア粉末に含まれるポリフェノールを抽出して、高コレステロール血症のウサギに投与し、ココア粉末中のポリフェノールが血漿中脂質過酸化物を減少させるとともに、LDL の抗酸化作用を有していることを明確にしている。

本論文において確立された高コレステロール血症を呈するウサギはヒトの家族性高コレステロール血症の疾患モデル動物として有用であるとともに、その内容は栄養学の分野にとどまらず、医学、畜産学の分野においても評価されうる新知見を多く含み、賞賛される。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として十分であると認定した。

新潟大学博士学位論文 第54集

新潟大学学務部 編集

平成18年1月 発行