

氏 名 西川真衣  
学位の種類 博士 (学術)  
学位記番号 甲 第70号  
学位授与の日付 2022 年3月18日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
学位論文題目 **キャノーラ油摂取と生活習慣病との関係に関する脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) を用いた基礎的研究**  
学位審査委員 主査 教授 篠原康郎  
副査 教授 日野知証  
副査 消費生活科学研究所 客員研究員 大原直樹

## 論文内容の要旨

調理や食品加工に広く用いられている菜種油(キャノーラ油)を含む飼料を摂取させた雄性脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) では、対照として大豆油 (SOY) を含む飼料を与えた動物と比較して生存日数が大幅に減少することが報告されている。この短命化の原因物質は未だに同定されておらず、有害反応のメカニズムも解明されていない。本研究では、毒性の発現メカニズムの解明に資する研究を行った。これまでの研究では専ら雄性 SHRSP を用いて行われ性差の検討もされていなかったことから、まずキャノーラ油毒性の性差に関する解析を行い、SHRSP におけるキャノーラ油毒性には性差が認められることを初めて明らかにした (第2章)。キャノーラ油含有飼料を摂取した雄では、生活習慣病の主な症候である昇圧、血小板数減少およびインスリン抵抗性などが顕著に認められたが、雌では飼料間差が認められなかった。血漿中テストステロン濃度の低下は、雌雄いずれにおいても SOY 含有飼料群に比べ、キャノーラ油含有飼料摂取群で有意に低下したが、雄においてのみ血漿中アルドステロン濃度の有意な増大を伴っていた。キャノーラ油毒性の性差は、生活習慣病を増悪させる原因となるアルドステロン生成促進の有無に基づく可能性が考えられたため、次にキャノーラ油摂取が性腺および副腎のステロイド生成に及ぼす影響を精査し (第3章)、キャノーラ油含有飼料は雄性 SHRSP の血漿中テストステロン濃度を減少させると同時に血漿中アルドステロン濃度を増大させることを明らかにした。また、精巣のステロイド代謝経路における StAR、CYP11A1、CYP17、3 $\beta$ HSD および 17 $\beta$ HSD の mRNA およびそれらがコードするタンパク質発現量が減少し、これらの

分子が制御する中間代謝物の生成が抑制されることがわかった。キャノーラ油毒性の標的は精巣であると考えられた。しかし、精巣のライディッヒ細胞数には影響が認められなかったため、キャノーラ油毒性は精巣における機能的毒性と考えられた。これらの知見と、ラットの ZG 細胞を用いてテストステロンが副腎皮質のアルドステロン産生を抑制することを示した Kau らの報告とを合わせて考えると、雄性 SHRSP では血漿中テストステロンが副腎のアルドステロン産生を生理的に負に制御しており、キャノーラ油摂取によるテストステロンの減少は、アルドステロン産生の抑制的な制御を解除している可能性があると考えられた。本研究では、Kau らと同様の検討をラット ZG 細胞およびヒト副腎皮質細胞 (H295R 細胞) で行い、いずれの細胞においてもテストステロンが副腎皮質細胞のアルドステロン産生を濃度依存的に抑制することを確認したので、テストステロンによるアルドステロン産生の抑制的制御機構は、ラットとヒトの双方に存在すると推察された。以上の結果から、ヒトにおいても男性では、生活習慣病の発症あるいは進行におけるキャノーラ油摂取の影響を精査するべきであることが示唆された。

## 審査結果の要旨

キャノーラ油の毒性については、本学位論文の序論にも記載のある通り、原因物質は同定されていない。したがって、本研究ではキャノーラ油毒性の原因物質候補の化合物を用いた有害効果の検討というアプローチではなく、キャノーラ油毒性の特徴を詳細に調べることで毒性発現のメカニズムを考察するというアプローチを採っている。キャノーラ油は雄性 SHRSP の生活習慣病様症候を増悪し、短命化を引き起こすことが知られているが、本研究では有害効果における性差の有無にまず着目し、この有害効果は雌性 SHRSP では認められないか非常に軽微であることを明らかにした。次いで、病態生理的な変化を解析し、雄のみで顕著な昇圧と血管傷害を認め、生活習慣病様症候を増悪することを観察した。性腺および副腎におけるステロイド代謝に関与するタンパク質の mRNA とタンパク質の発現を解析し、ステロイド代謝経路への影響がキャノーラ油毒性のひとつの特徴であり、主な標的器官は副腎ではなく性腺であることを明らかにした。性ホルモン産生の抑制または抑制傾向は雌雄を問わず認められたが、雄においてのみテストステロン産生の抑制はアルドステロン産生の促進を伴うことを明らかにした。すなわち、テストステロンが副腎におけるアルドステロン産生を抑制的に制御する機構が存在し、テストステロンの減少がその制御を破綻させた結果、アルドステロン産生が増大する機構が示唆された。雌では血中テストステロン濃度が極めて低く、この制御機構が働いていないことが性差の原因であると考察した。この毒性発現機構がヒトでも同様に起こっているか調べる足掛かりとして、ヒト H295R 細胞を用いて検討した結果、テストステロンによるアルドステロン産生の抑制的制御機構は、ラットとヒトの双方に存在することが示唆された。キャノーラ油がヒトに与える毒性の程度や発現機構については、今後慎重に精査していくべき課題であるが、本研究で得られた知見は、その解明に資する成果であると考えられる。

なお、学力の確認、論文審査及び最終試験の評価は以下の通りである。

- ・学位審査者は、査読を有する英文の研究論文を筆頭著者として2報投稿し、いずれも掲載されているため、博士(学術)の学位に相応しい学力を有するものと考えられ、それを以て学力の確認とした。

- ・学位審査委員会(主査:篠原康郎、副査:日野知証および大原直樹)による論文審査及び最終試験を、2020年11月17日及び2021年1月28日に行った。また、2月14日に公開の論文発表会を行った。論文は論理的に構成されており、

最終試験および公開論文発表会はわかりやすい資料をもとに行われ、質疑応答にも概ね適切に回答した。主査及び副査の 3 名とも、論文及び最終試験に対して「合格」の評価を行った。

以上により、学位審査委員会は、西川真衣氏に対して博士（学術）の学位を授与することが相応しいと判断する。