

氏名(本籍)	なか はら とう ろう 中原 東 郎 (広 島 県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 乙 第 1635 号
学位授与年月日	平成12年6月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Antithrombotic Effect of $\gamma$ -Linolenic Acid ( $\gamma$ -リノレン酸の抗血栓作用)
主査	筑波大学教授 医学博士 山 口 巖
副査	筑波大学教授 薬学博士 幸 田 幸 直
副査	筑波大学教授 医学博士 長 澤 俊 郎
副査	筑波大学助教授 医学博士 奥 田 諭 吉

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

血栓形成は心臓および脳の血管傷害の誘発要因である。本研究の目的は食餌性 $\gamma$ -リノレン酸 (GLA) の抗血栓作用と、動物における各組織の脂肪組織への影響を検討することにある。リノール酸からGLAへの変換過程(6位不飽和化酵素反応)は加齢や各種の生活習慣病に伴って抑制、阻害され、GLA以降のアラキドン酸(AA)に至る(n-6)系必須脂肪酸代謝系の律速段階になっていると考えられている。GLA投与はこの律速段階の回避によって予防・治療効果の促進を試みるものである。

### (対象と方法)

#### 1) 血栓の形成と評価

血栓形成実験についてはラットおよびモルモットを実験対象として、その腸間膜の毛細血管の選択箇所、近紫外光を照射して血栓を形成させた時に、頸動脈より蛍光色素を注入し、血栓形成箇所の顕微鏡およびビデオカメラ観察下に、血栓形成開始時間と、血栓による血流停止時間を測定した。

#### 2) 投与される食餌の内容

①ラットにはモルティエラ属糸状菌体の培養により得られたGLAを含む微生物油脂(主要な脂質組成は植物油と同一)およびパーム油、サフラワー油などの植物油、牛脂などの動物脂を食餌として与えた。GLAの含有率が5~28%の微生物油脂を用いて、GLA濃度の影響も調べた。

②モルモットには2位にGLAを、1と3位にエイコサペンタエン酸(EPA)を結合させた合成トリアシルグリセリド(STG)、EPAエチルエステル、大豆油を胃管栄養により与えた。

それぞれを数週間投与後、定常期の動物を用いて、血栓形成実験を行うとともに、血漿、赤血球、肝臓などの脂肪酸組織を測定した。

### (結果)

①ラットにおいて、GLA含有油脂はパーム油、オリーブ油、サフラワー油より、血栓形成時間を有無に延長させた。また、GLA投与群において組織中アラキドン酸(AA)組成の増加がみられた。しかし、10%以上の高濃度

GLA油脂では、AA組成は減少した。リトル酸を高濃度に含むサフラワー油の投与群ではAA組成の増加はみられたが、リノール酸のAAへの変換率は低かった。

②モルモットにおいてもGLA結合STGは大豆油より血栓形成時間を延長させた。EPAエチルエステルも同様に延長させたが、STGではジホモ- $\gamma$ -リノレン酸(DGLA)組成の顕著な増加がみられ、DGLA/AA比が増加した。

#### (考察)

GLA投与ラットにおけるAA組成の増加により血栓形成時間は延長した。またAA組成の増加は6位不飽和化酵素のみが律速段階であることが示唆された。飼料中のGLA含有量によってAA組成が異なることが示された。モルモットにおいては、GLA投与群で組織中DGLA組成およびDGLA/AA比が増加したことから、6位不飽和化酵素以外にDGLAからAAへの5位不飽和化酵素活性も律速過程になっていると考えられた。GLAとEPAとの両脂肪酸の併用投与は抗炎症性エイコサノイドの前駆体であるDGLAとEPA組成の増加により、高い血栓形成阻害を示すと考えられた。

#### (結論)

GLA投与により、ラットでは組織中のAA組成、モルモットではDGLA組成の増加がみられたが、いずれの動物でもGLAの抗血栓性が認められた。ヒトの脂肪酸代謝はモルモットに近いと考えられ、GLA投与による組織中のDGLA/AA比の増加が観察されている。このことは少量のGLA投与がヒトにおいても6位不飽和化酵素の低下が原因となる症例に効果を示すとともに抗炎症、抗血栓性を示すことが期待される。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、生活習慣病の基盤である動脈硬化の要因としての血栓形成とその予防について食餌性 $\gamma$ -リノレン酸(GLA)の有効性が示された。実験においては、ラットやモルモットの腸間膜の毛細血管に近紫外光を照射し、同時に蛍光色素を投与して、顕微鏡およびビデオカメラ観察下により血栓形成開始時間と血栓による血流停止時間を測定する、というユニークな方法を用いた評価法に特徴があり、GLA含有油脂が血栓形成時間を有意に延長させるという重要な新知見が得られた。今後の血栓形成と、血栓組成あるいは血液成分組成との関連に、いかにGLA含有油脂が係わるかについての解明に発展する端緒となる研究として期待される。本論文は著者がこれまでに遂行してきた、脂質と血栓形成に関する一連の研究の根幹をなす内容で構成されており、博士(医学)学位論文としての価値を有する。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。