

氏名	半澤史聡
学位の種類	博士(栄養科学)
学位番号	第8号
学位授与年月日	平成29年3月20日
学位授与の要件	学位課程第3条第2項該当者
学位論文名	ビタミンKの栄養状態に及ぼす食事因子の影響
論文審査委員	主査 教授 井澤 一郎 副査 鈴木 恵美子 副査 教授 池田 彩子 副査 教授 藤木 理代

### 論文内容の要旨

ビタミンKの栄養状態が、他の栄養素や機能性食品成分によって影響を受けるという報告はほとんどない。そこで本研究では、Wistar系雄性ラットを用いて、ビタミンKの栄養状態に及ぼす食事因子の影響を調べた。

ビタミンEの過剰摂取によってビタミンK欠乏性出血が起こる可能性が古くから知られているが、その詳細は現在もなお不明である。そこで、ビタミンE摂取が体内のビタミンK濃度に及ぼす影響を調べた。PKと $\alpha$ -トコフェロールを含む飼料をラットに6週間摂取させたところ、 $\alpha$ -トコフェロールの摂取によって、肝臓のPKおよびMK-4濃度が上昇した。それに対し、肝外組織のPK濃度は $\alpha$ -トコフェロールの摂取によって低下した。一方、PKの代わりにMK-4を用いて同様の実験を行ったところ、血清と肝外組織のMK-4濃度は $\alpha$ -トコフェロール摂取によって低下しなかった。また、ビタミンK・E欠乏ラットに、PKと $\alpha$ -トコフェロールを含む試験液を経口投与し、6時間後のPK濃度を測定した。その結果、肝臓のPK濃度は変化しなかったが、肝外組織のPK濃度は低下した。以上の結果から、 $\alpha$ -トコフェロールがPK摂取後の肝臓から肝外組織へのPKの移行を阻害することによって、肝外組織のPK濃度を低下させるのではないかと推測された。

ゴマリグナンであるセサミンは、ビタミンE水酸化酵素であるCYP4F2を阻害することによって体内のビタミンE濃度を上昇させる。一方、このCYP4F2がビタミンKの水酸化活性も示すことが最近報告された。そこで、セサミン摂取が体内のビタミンK濃度に及ぼす影響を調べた。ラットにセサミン添加飼料を7日間摂取させたところ、肝臓のPKおよびMK-4濃度が上昇した。また、ラットにゴマ添加飼料を3日間摂取させるところ、肝臓と腎臓のPK濃度が上昇した。さらに、ラットにゴマ添加飼料を40日間摂取させたところ、さまざまな肝外組織のPK濃度が上昇した。以上の結果から、ゴマ摂取によって体内のビタミンK濃度が上昇することが明らかになり、セサミンがビタミンEだけでなくビタミンKの異化も阻害することが示唆された。

本研究の結果から、摂取するビタミンKの量は一定にも関わらず、 $\alpha$ -トコフェロールおよびセサミンを摂取することによって、体内のビタミンK濃度が変動したことから、ビタミンKの栄養状態がさまざまな食事因子によって影響を受けることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

ビタミン K は、血液凝固や骨代謝に関与する必須のビタミンである。ビタミン K の栄養状態は、新生児・乳児の出血予防、ワルファリン服用患者における血液凝固能への影響、骨粗鬆症患者へのビタミン K 補給などの点で、栄養管理における重要な課題である。最近、ビタミン K と動脈硬化の関連も指摘され、さらに、脳機能、細胞の分化・増殖などに関与する多岐にわたる機能を有していることがわかってきている。日本人の食事摂取基準 2015 年版では、ビタミン K の食事摂取基準が、それ以前の基準から倍増しており、その重要性が再認識されている。ヒトはビタミン K としてビタミン K1 (フィロキノ) とビタミン K2 (メナキノ-4 やメナキノ-7 など) を食品から摂取しているが、これらの体内における動態、代謝経路の詳細や、ビタミン K 同族体による違いなどについては、不明な点が多かった。最近になって、ビタミン K 代謝に重要な役割を担っているメナキノ-4 合成酵素とビタミン K 水酸化酵素がそれぞれ同定され、ビタミン K 代謝の解明の糸口となっている。

本研究論文で、半澤史聡氏は、ビタミン K 栄養状態の変動要因を明らかにする目的で、他の栄養素であるビタミン E やゴマに含まれる食品成分であるセサミンの摂取が、ラットのビタミン K 濃度に及ぼす影響を検討し、以下のことを解明した。① ビタミン K と同じ脂溶性ビタミンのビタミン E である  $\alpha$ -トコフェロールの摂取は、フィロキノ摂取ラットの肝外組織のフィロキノ濃度を低下させたが、メナキノ-4 摂取ラットでは、メナキノ-4 濃度の低下は見られなかったことを示し、 $\alpha$ -トコフェロールがフィロキノの代謝に影響することを明らかにした。② ゴマに含まれるセサミンの摂取がさまざまな組織中のフィロキノ濃度を上昇させることを明らかにし、その機構として、セサミンがシトクローム P450 (CYP) 4F2 によるフィロキノの異化を阻害している可能性を示唆した。

本研究成果は、ビタミン K の栄養状態が、ビタミン K 摂取量だけでなく同時に摂取する他の栄養素や食品成分によって影響され変動することを初めて明らかにした点で、栄養科学分野における顕著な重要性や新規性を有していると高く評価できる。これまで、「食事摂取基準」の設定において、単一の栄養素の動態や機能を解析したものが主流であり、他の栄養素との相互作用についての研究は少なかったが、本研究は、今後の栄養素摂取量の設定は、他の食事因子との複雑な連関も考慮する必要があることを示唆している。また、昨今、抗酸化・抗老化目的のサプリメントとして、ビタミン E やセサミンを含有する健康食品が人気を集めているが、そのようなサプリメントを過剰摂取するとビタミン K 濃度に影響を及ぼす可能性があるとの警鐘を鳴らしている点で、社会的有用性が高いといえる。本研究では、肝臓と肝外組織ではビタミン K の代謝動態に大きな差異があり、さらに、個々の肝外組織における代謝も組織特異性があることを明らかにした。特に、ビタミン K の活性本体であるメナキノ-4 が、ビタミン K の摂取量に依存せず一定濃度に保たれている組織があることが示されたことは興味深く、メナキノ-4 の動態や機能についての解明の重要性が益々高まった。これらの成果は、種々の臓器で詳細なデータが示されており、ビタミン K 代謝の基礎的データとしても貴重であると評価できる。ビタミン K 代謝の全容がまだ明らかでないこともあり、現時点では、 $\alpha$ -トコフェロールとセサミンがどのような作用機序でビタミン K 代謝に影響を及ぼすかという点については仮説に留まり、これを証明するところまでは至っていないが、その解明の糸口となるデータは提示されている。本研究論文の構成は、一貫したテーマで論理的に展開されており、その内容には、栄養学のみならず、生理学、生化学などをふまえた基本的学識が備わっている。また、適切な実験法、データ解析方法が用いられている。そして、本研究論文は、適切な文章表現、論文の体裁、章立てで構成されおり、十分な文献が引用

され、本研究との関連性や相違が考察されている。以上から、本研究論文は、博士論文として十分な内容を有していると判断できる。そして、最終試験において半澤史聡氏は、本研究内容について丁寧に発表し、発表内容に関しての質問に対して的確に答えていた。

半澤史聡氏は、修士課程在籍時から一貫して、ビタミン K および E 代謝の解明について取り組んでおり、栄養科学分野における新規性、有用性をもった研究を行っていると評価できる。そして、本研究の内容を第一著者として英文で論文にまとめ、インパクトファクターが 4 程度の国際学術誌 2 報 (Mo1 Nutr Food Res 58, 1601-1609 (2014)、J Nutr 143, 1067-1073 (2013)) に掲載されたことは、本研究が当該研究分野において世界的に見ても先駆的なレベルにあることを示している。また、本審査過程における質疑応答の内容からみて、研究課題の範囲に限らず広い栄養学的学識を備えており、さらに、十分な情報収集を行って自分の研究の意義を理解し、他研究との比較もしっかり行っていると思われた。論文作成能力については、本博士論文では的確な文章表現がなされており、バイアスのない論理構築のもとで結論・考察が導かれていると評価でき、論文を書く力を十分修得したと判断できる。上述のごとく、これまでに英文誌に筆頭著者として 2 報の論文を発表しており、また、当大学院での米国人講師のセミナーにおいて英語での活発な討論ができていたことから、英語の語学力も満足のいくレベルであると考えられる。

以上のように、博士論文の内容、栄養科学の研究能力および豊かな学識、英語語学力等を総合的に判断し、半澤史聡氏は独立した研究者として今後の活躍が期待できる人材と考え、博士論文および最終試験を「合格」と判定する。