

2023年度 新産業創出研究会「研究成果報告書」
「鯨油を用いた加齢黄斑変性に対する予防サプリメントの開発(研究)」

[山口大学医学部附属病院眼科・講師] [柳井 亮二]

[山口県産業技術センター] [宮川 英二]

1. はじめに

加齢黄斑変性は、眼球後部の網脈絡膜に血管新生を生じる疾患(図 1、2)で、未だ原因が明らかとなっていない。患者は中心視野を失うため、欧米をはじめとした先進国では社会的失明の主要原因として大きな社会問題となっている。治療は抗血管新生増殖因子(VEGF)抗体療法や光線力学療法が開発されたことにより疾患予後は改善されているが、長期の視機能を維持することが難しい例が存在する。このため、VEGF に依存しない新たな治療法の開発が急務である。

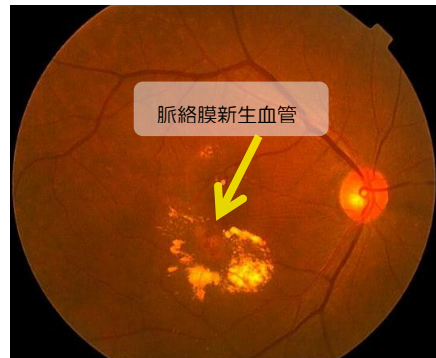


図 1 加齢性黄斑変性患者眼底写真

オメガ 3 不飽和脂肪酸は生体内で合成することができない必須脂肪酸の一つで、全身の抗炎症作用(Int. Immunol, 2019)や脂質異常(J Am Heart Assoc, 2023)、高血圧(J Am Heart Assoc, 2022)に対する有効性に加え、眼科領域においても加齢黄斑変性(Nutrients, 2022)、糖尿病網膜症(Retina, 2023)、緑内障(Life [Basel], 2023)に対する有効性が報告されている。申請者らはこれまでの研究で加齢黄斑変性に対する予防効果を発揮するオメガ 3 脂肪酸の有効成分がチトクローム P450(CYP)代謝産物 17、18-EEQ、19、20-EDP であることを明らかにした。

本研究の目的は、

- 1) 魚油由来のオメガ 3 脂肪酸に代えて、鯨油由来のオメガ3脂肪酸を含む脂肪酸を加齢黄斑変性の動物モデルに給餌し、加齢黄斑変性に対する予防効果を明らかにすること
- 2) 鯨油由来の有効成分の同定を行い、より治療効果の高い生体成分の解析を試みることである。

2. 概要

加齢黄斑変性は、眼球後部の網脈絡膜に血管新生を生じる疾患で、未だ原因が明らかとなっておらず、高齢者の失明の主要原因となっている。本研究では商業用捕鯨の再開された本邦の捕獲鯨の利益率向上を目指し、加工残渣の有効利用を行うため、鯨油を用いた加齢黄斑変性に対する予防サプリメントを開発する。さらに、既存の魚油(ノルウェー産サーモン)由来サプリメントと比較し、低コスト化して市場競争力のある眼疾患(加齢黄斑変性)の予防効果を含有する鯨油サプリメントの開発・販売を目指すものである。

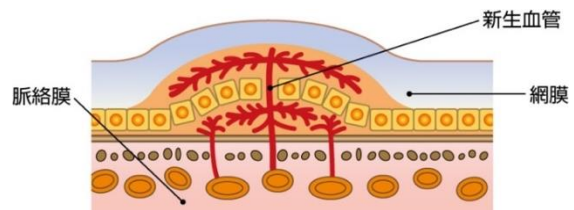


図 2 加齢性黄斑変性の脈絡膜新生血管

3. 研究成果および今後の課題

1) 鯨油の脈絡膜新生血管に対する抑制効果

マウス加齢黄斑変性モデルを用いて鯨油による加齢黄斑変性に対する予防効果を検証するため、鯨油

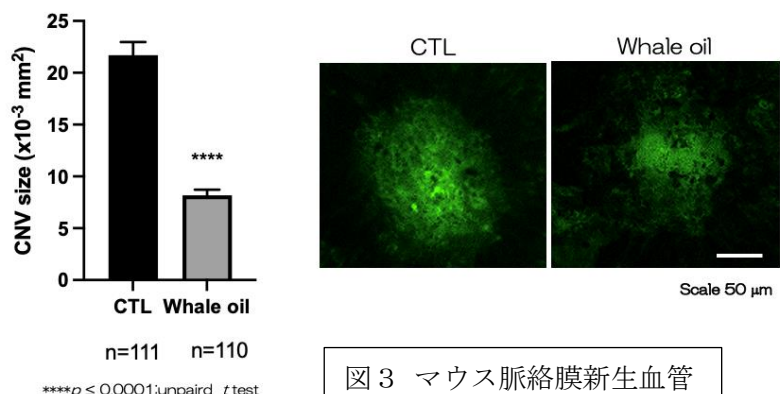


図3 マウス脈絡膜新生血管

を捕食させたマウス(Whale oil)と対照としてひわり油(CTL:対照群)を捕食させたマウスに散瞳後に532nmのレーザーを網膜に照射して、脈絡膜新生血管を誘導した。7日目に摘出した眼球から脈絡膜フラットマウントを作成し、レクチンを染色して脈絡膜新生血管のサイズを測定した(図3)。対照群に比べ、鯨油を捕食したマウスの脈絡膜新生血管は有意に退縮しており、鯨油はマウスの脈絡膜新生血管を縮小する効果があることが示された。

2) 鯨油によるマウス血漿中の脂肪酸組成への影響

鯨油の食事摂取によりどのように脈絡膜新生血管の退縮が促進されるのかを検討するため、鯨油食を摂取させたマウスから血漿を採取し、液体シンクロマトグラフィーを用いて、脂肪酸組成を比較した。図4に示すように、対照群に比べ、鯨油を捕食したマウスの血漿中のオメガ6脂肪酸(リノール酸およびアラキドン酸)は有意に低下していた。一方、オメガ3脂肪酸(EPA および DHA)は鯨油を摂取したマウスで有意に増加していることが示された。この結果、鯨油による脈絡膜新生血管を抑制する効果のメカニズムの一つとして血漿中のオメガ3脂肪酸の増加が関連していることが示唆された。

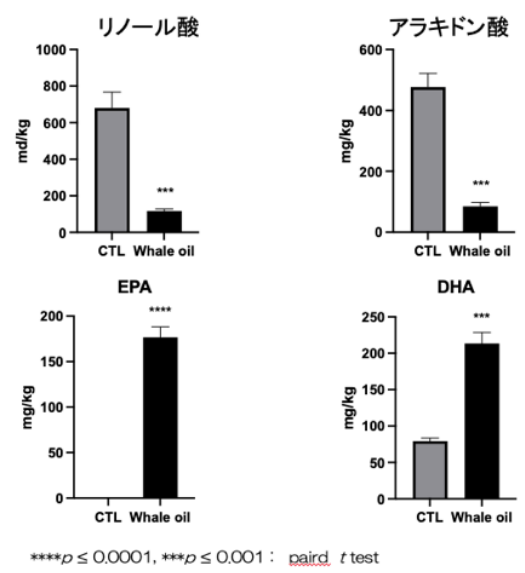


図4 マウス血漿の脂肪酸組成

3) 鯨油によるマウス網膜および脈絡膜のサイトカイン産生への影響

次に鯨油の摂取がマウスの網膜および脈絡膜におよぼす影響について検討するため、レーザーを網膜に照射して、脈絡膜新生血管を誘導7日後の摘出眼球から網膜および脈絡膜を採取した。Bioplex アッセイシステム(Bio-Rad)を用いてサイトカインおよびケモカインを測定した(data not shown)。鯨油摂取群の網膜では、IL-2、IL-12、MCP-1、KC、脈絡膜では MCP-1 および MCP-1a が対照群に比べ有意に減少していた。

さらに、新生血管の発生に重要な VEGF は鯨油の摂取により網膜と脈絡膜の両方で有意に減少した(図5)。以上の結果より、鯨油摂取により網膜および脈絡膜のサイトカインやケモカインが減少し、最終的に VEGF 産生を抑制することにより脈絡膜新生血管の退縮を促進していることが示唆された。

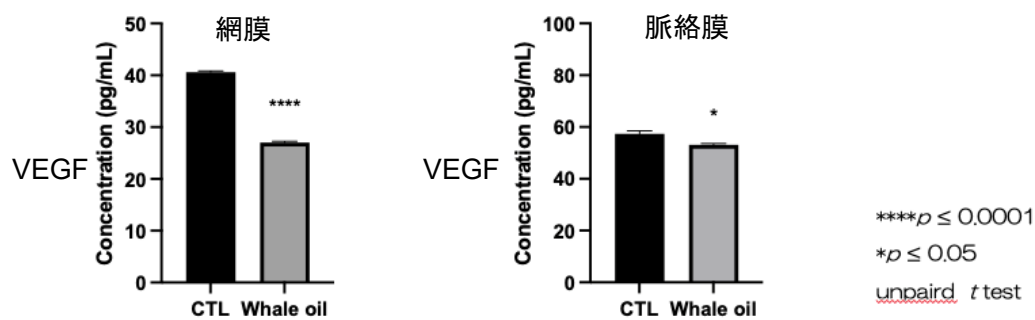


図 5 マウス網膜および脈絡膜の VEGF 産生

4. おわりに

本研究では、商業捕鯨の再開により捕獲鯨の加工残渣の有効利用を行うため、鯨油に含有される多価不飽和脂肪酸であるオメガ3脂肪酸(EPA、DHA)に着目して研究を進めた。マウス加齢黄斑変性モデルでは、鯨油の摂取により脈絡膜新生血管の退縮効果がみられ、そのメカニズムとして血漿中のオメガ3脂肪酸の増加およびオメガ6脂肪酸の減少が関与していることが示唆された。さらに、マウス眼球のサイトカインの産生も影響があり、最終的に脈絡膜新生血管を促進する VEGF 産生が鯨油摂取により抑制されることが示された。

5. 本研究の今後の計画

従来、オメガ3脂肪酸サプリメントの原料としてサーモンが用いられているが、本研究の成果により鯨油を原料としたサプリメントの開発を急ピッチで進め、鯨油由来のサプリメントの事業計画を進めていく。安価で、効果的なサプリメントとしての事業化・製品化とともに、更には「機能性表示食品」としての薬機法認可を目指す。

鯨油には既知の多価不飽和脂肪酸以外にも多くの栄養成分となる脂肪酸が含まれることが予想されており、鯨油の成分解析を進めることで、脈絡膜新生血管の退縮効果の責任物質 X が同定されることが期待されている。責任物質 X が同定できた場合には責任物質 X を用いた創薬の可能性が大きくなる。

6. その他

(1) 出願特許(タイトル・出願番号・発明者・特許権者など)

なし

(2) 投稿論文(タイトル・学会名等)

なし

(3) 本研究会の参加企業・団体名

株式会社 吉田総合テクノ

以上