

## 論文審査の結果の要旨

|  |                                    |     |     |
|--|------------------------------------|-----|-----|
| 報告番号   | 乙 第 号                              | 氏 名 | 楊 揚 |
| 論文審査担当者  | 主 査 山 田 充 彦<br>副 査 駒 津 光 久・沢 村 達 也 |     |     |
| (論文審査の結果の要旨)   |                                    |     |     |
| <p>多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の欠乏により生じる脂肪肝は、主に肝臓の「脂肪酸合成の増加」と「脂肪酸分解の低下」に起因する機序が提唱されてきた。しかし、その根拠となったげっ歯類を用いた実験には幾つかの問題点がある。そこで、楊は過去の実験系の問題点を以下の方法で解決し、PUFA 欠乏に伴う脂肪肝が間違いなく上記の2つの変化によって生じるか否かを検証した。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>過去の PUFA 欠乏食を用いた実験系では、長鎖脂肪酸の摂取量が不足していた。そこで、長鎖脂肪酸を通常食と同程度含む PUFA 欠乏食として 14%硬化ヤシ油食 (HCO 食) を用いた。</li><li>過去の PUFA 投与実験では n-3 PUFA に偏った投与が行われており、その投与量は生理的摂取量に比べて過剰であった。そこで、マウスの HCO 食による飼育において、n-3 / n-6 PUFA の配合バランスに偏りが無い PUFA 含有油を生理的摂取量に近づけて経口投与した (PUFA(+)) 群。一方、対照群 (PUFA(-)) 群には、HCO 食による飼育下で、PUFA 非含有油を同様に投与した。</li></ul> <p>以上の実験系において、脂肪肝の程度や肝臓の脂肪酸代謝関連分子の変化に関して、PUFA(+)) 群と PUFA(-)) 群間で比較した結果、楊は以下の成績を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>HCO 食飼育により肝臓トリグリセリド含量と血清遊離脂肪酸含量は飼育期間依存的に増加し、PUFA(-)) 群では、PUFA(+)) 群に比べて、顕著に増加した。</li><li>PUFA(+)) 群では、肝臓 PPAR<math>\alpha</math> の DNA 結合能、PPAR<math>\alpha</math> の主要標的遺伝子の発現量、及び、血清ケトン体含量が増加しており、肝臓の PPAR<math>\alpha</math> 活性の上昇によって脂肪酸分解が促進していると考えられた。</li><li>PUFA(-)) 群では、肝臓 PPAR<math>\alpha</math> の DNA 結合能、ミトコンドリア <math>\beta</math> 酸化系遺伝子群の発現量、及び、血清ケトン体含量が、PUFA(+)) 群に比べて有意に低く、肝臓の PPAR<math>\alpha</math> が十分に機能していないことが示唆された。</li><li>脂肪酸合成関連遺伝子の発現量は、PUFA(+)) 群と PUFA(-)) 群の間に差はなかった。</li></ol> <p>以上から、HCO 食負荷によって肝臓への脂肪酸供給が増加した結果、PUFA(+)) 群では、PPAR<math>\alpha</math> 活性を高めて脂肪酸分解を促進させることにより、脂肪酸の過剰供給に対応したと考えられた。一方、PUFA(-)) 群では、このような PPAR<math>\alpha</math> の機能変化は誘導されなかったため、過剰供給された脂肪酸を十分に分解することができず、脂肪肝に至ったと考えられた。従って、PUFA 欠乏により生じる脂肪肝の主因は「脂肪酸分解の低下」であり、これは PPAR<math>\alpha</math> の適応変化が乏しいことに起因することが示唆された。また、生理的摂取レベルの PUFA は、肝臓の PPAR<math>\alpha</math> の適応変化を誘導するために必須であることが示唆された。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p> |                                    |     |     |