

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1324 号	氏 名	林 桃子
論文審査担当者	主 査 瀧 伸介 副 査 森 政之 ・ 松田 和之 ・ 本多 彰		

(論文審査の結果の要旨)

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に対する有効な治療法の探索のため、ヒト NASH の研究にはマウスやラットなどのげっ歯類がモデル動物として多用されてきた。しかしヒトとこれらのげっ歯類の間には NASH の発症・進展に関与するリポタンパク質の動態や肝臓からのコレステロール排出に寄与する胆汁酸の代謝に関わる種差が存在することから、げっ歯類の NASH モデル動物で得られた知見のヒトへの外挿性に大きな障壁となっていると考えられる。一方、心血管疾患 (CVD) は NASH 患者の主な死因の一つであり、CVD のリスク要因である動脈硬化や高血圧は NASH 患者で有病率が高いことや CVD イベントの有意な増加が報告されていることから、NASH と動脈硬化を同時に治療法できる方法が必要となる。本研究では、リポタンパク質の動態ならびに胆汁酸の組成がげっ歯類に比べてヒトに近似するウサギを用いて、動脈硬化との同時評価が可能な NASH モデルの作出について検討した。

日本白色ウサギ (Kbs:JW) に特殊飼料 high-fat high-cholesterol diet (HFHCD) を 16 週間給餌し、肝臓・大動脈の組織学的解析、血清・肝臓の生化学的指標による病態評価を行った。また、経時的な病態変化を検討するために HFHCD を 4、8、14 週間給餌した際の同評価項目および real-time PCR 法による肝臓の遺伝子発現解析を行った。

その結果、林桃子は次の結論を得た。

1. HFHCD によって血清の AST/ALT の上昇および脂質異常を呈した。肝臓ではコレステロール、総胆汁酸が顕著に増加した。
2. HFHCD は肝組織像において脂肪肝から肝細胞の膨化および炎症細胞の浸潤を伴う NASH、そして肝線維化に至る NASH の進展を示した。
3. HFHCD 8 週目には大動脈におけるプラークの形成を認め、14 週ではプラークの肥厚および泡沫細胞の集積を生じた。
4. 肝臓の遺伝子発現解析により、HFHCD では肝臓のコレステロールの取り込みおよび加水分解酵素の遺伝子発現が増加した。
5. HFHCD では炎症・線維化関連遺伝子、ER ストレスやリポアポトーシスに関連する遺伝子発現の増加がみられたが、脂質過酸化マーカーである 4-HNE の有意な増加は認められなかった。

これらの結果より、本研究における HFHCD 投与ウサギ NASH モデルはコレステロール優位の NASH 病態ならびに動脈硬化病変を呈することから、本モデルはヒトの NASH および動脈硬化に対する治療法の探索に有用であると考えられた。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。