

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	Development of the rabbit NASH model resembling human NASH and atherosclerosis (ヒト NASH および動脈硬化を模したウサギ NASH モデルの作出)
(論文の内容の要旨)	
<p>【背景及び目的】</p> <p>非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に対する有効な治療法は未だ確立されておらず、治療薬の探索が急務である。これまで、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様々な種差が存在しており、特に NASH の発症・進展に關与するリポタンパク質の動態および肝臓からのコレステロール排出に寄与する胆汁酸の組成、代謝についての差異は、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は NASH 患者で有病率が高いことから、NASH と動脈硬化の両方に有効な治療法の開発が求められている。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 モデルの作出を目的とした。</p> <p>【方法】</p> <p>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。</p> <p>【結果】</p> <p>HFHCD を給餌したウサギでは、血清の脂質異常および肝臓の顕著なコレステロール増加を認めた。肝組織像では、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。加えて、HFHCD 給餌 8 週目には大動脈における動脈硬化病変の形成が見られた。遺伝子解析では肝臓のコレステロールの取り込みおよび加水分解、炎症並びに線維化関連遺伝子の増加を認めた。加えて、ER ストレス、リポアポトーシスに關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。</p> <p>【結論】</p> <p>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した。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。</p>	