

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	乙第 1222 号	氏名	盧 郁
論文審査担当者	主 査 佐々木 克典 副 査 菅野 祐幸 ・ 平塚 佐千枝		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>PPAR<math>\alpha</math> は、脂肪酸代謝臓器に広く分布する核内受容体であり、エネルギーの恒常性維持作用・抗酸化ストレス作用・抗炎症作用などの生理機能を発揮する。また、近年、PPAR<math>\alpha</math> はコレステロール代謝の恒常性維持や一部の凝固因子の発現にも関与することが報告されている。</p> <p>高コレステロール血症は心血管病のリスク因子であるが、心血管病の発症機序としてコレステロールがプラーク形成を促進すること以外に、一部の凝固因子を増加させ凝固活性を高めることも報告されている。しかし、コレステロール毒性の分子的機序や様々な凝固因子に与える影響については不明のままである。</p> <p>我々は、「高コレステロール食は、脂質代謝の変調・酸化ストレスの増加・凝固関連因子の産生変化によりコレステロール毒性を発揮し、PPAR<math>\alpha</math> はこれらのコレステロール毒性を抑制する」という仮説をたてた。この仮説を検証するために、野生型マウスと PPAR<math>\alpha</math> 遺伝子欠損マウスに高コレステロール含有餌を 8 週間摂取させ、血液および肝臓中のコレステロールおよび中性脂肪含有量・肝病理所見・血液および肝臓中の凝固関連因子含有量と抗凝固因子であるスルファチド含有量・肝臓におけるスルファチド代謝変化・細胞内脂質輸送体の発現量・酸化ストレスおよびその代謝関連酵素群発現量を測定し、両群間で比較検討した。</p> <p>その結果、盧郁は以下の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. PPAR<math>\alpha</math> 遺伝子欠損マウスにおいて、コレステロール過剰摂取は肝臓内の中性脂肪蓄積・肝臓の炎症および酸化ストレスを増加させた。</li><li>2. PPAR<math>\alpha</math> 遺伝子欠損マウスの血中および肝臓内において、コレステロール過剰摂取は凝固因子である tissue factor・plasminogen activator inhibitor-1・carboxypeptidase B2 各々の含有量の増加、また、抗凝固・抗血小板作用を示すスルファチド含有量の低下をもたらした。</li><li>3. 野生型マウスでは、これらの変化は有意に抑制されていた。</li></ol> <p>これらの結果により、コレステロールの過剰摂取は、脂肪肝炎・酸化ストレスの増強・血栓形成促進性の増加などの毒性作用を発揮する可能性があることが判明した。また、PPAR<math>\alpha</math> は、脂質代謝の恒常性維持・抗炎症・抗酸化ストレスといった既知の作用に加えて、凝固因子やスルファチドの発現調節を介してコレステロール毒性を減弱させる作用を発揮する可能性が初めて示唆された。これらの結論は、心血管病に対する新規予防法や様々な薬剤の心血管病抑制機序を考える上で有用と思われた。</p> <p>従って、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>			