

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙第1170号	氏名	神戸宏樹
論文審査担当者	主査 田中榮司 副査 大森栄・多田剛		

(論文審査の結果の要旨)

過去の疫学調査から、慢性的なアルコール大量摂取と血栓症、例えば心筋梗塞や脳血管障害との相関が示唆されているが、両者の関連を説明するメカニズムは未だ不明である。サルファタイドは内因性スフィンゴ糖脂質であり、抗血栓作用を有することが知られているが、アルコール摂取が血清中サルファタイドに与える影響は今まで調べられていない。本研究では、アルコール摂取が血清及び肝臓中サルファタイドに影響を与えるかどうか、そしてその分子機構の解明を試みた。

野生型メスマウスに低、中及び高用量（それぞれ0.5、1.5及び3.0 g/kg/day）のエタノールを21日間腹腔内投与した後に血清・肝臓を採取し、サルファタイド濃度、エタノール濃度、tissue factor 及び生化学パラメータの分析、過酸化脂質マーカーの解析、病理組織学的解析、real-time PCR 法による mRNA の分析、タンパク発現量解析を実施した。

その結果、「神戸宏樹」は次の結論を得た。

1. エタノール投与により血清 ALT、AST 値の上昇、血清及び肝臓中のコレステロール及びトリグリセライド量の有意な変化は認められず、肝臓の病理学的検索でも肝細胞変性や炎症、脂肪化などの病的変化は観察されなかった。
2. 血清及び肝臓中サルファタイドは中及び高用量エタノール投与群で有意に減少した。
3. 肝臓において、サルファタイド合成酵素の一つであるセレブロシドスルホトランスフェラーゼ（CST）の発現が mRNA 及びタンパクレベルで減少しており、これが血清サルファタイドの減少に関連していると考えられた。
4. CST の低下は肝臓での過酸化脂質量と逆相関し、酸化ストレス消去酵素であるカタラーゼ及び superoxide dismutase の発現と相関しており、CST の発現低下における酸化ストレスの関与が示唆された。
5. 凝固促進因子の一つである血清中 tissue factor レベルは中及び高用量エタノール投与群で有意に増大し、血清サルファタイドレベルの減少と比較して逆相関していた。

以上より、慢性的なアルコール大量摂取は酸化ストレスの増大と肝臓中 CST 発現を減少させることにより血清中サルファタイドレベルを減少させることが示唆された。これらの結果は、慢性的なアルコール多飲者における心血管系及び脳血管イベントの増加のメカニズムを理解する新たな知見であると考えられた。したがって主査、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。