

北里大学大学院獣医学系研究科

論文博士学位論文審査の結果と最終試験及び学力の確認の成績

2024年2月16日

学位論文題目

マイクロミニピッグ動脈硬化モデルの開発

氏名 山田 知信 本務先 株式会社新日本科学

審査委員 主査 北里大学 教授 佐々木 宣哉



副査 北里大学 准教授 鎌田 亮



副査 北里大学 准教授 亀島 聡







副査 岩手大学 教授 佐藤 洋



審査の結果 合格 最終試験の成績 優 学力の確認の成績 優

## 最終試験の結果の 要旨および担当者

学位申請者	山田 知信 (株式会社新日本科学)
学位論文題目	マイクロミニピッグ動脈硬化モデルの開発
担当者	主査 北里大学 教授 佐々木 宣哉 
	副査 北里大学 准教授 鎌田 亮 
	副査 北里大学 准教授 亀島 聡 
	副査 岩手大学 教授 佐藤 洋 

**成績：優**

### 最終試験の結果の要旨

審査員一同は、論文提出者に対し、2024年2月16日、その論文内容および関連事項について詳細な質疑を行った。その結果、論文提出者は博士（獣医学）の学位を受けるに相応しい学識と能力を有するものと認め、優と判定した。

## 論文審査の要旨および担当者

学位申請者	山田 知信 (研究生 獣医病理学)
学位論文題目	マイクロミニピッグ動脈硬化モデルの開発
担当者	主査 北里大学 教授 佐々木 宣哉 副査 北里大学 准教授 鎌田 亮 副査 北里大学 准教授 亀島 聡 副査 岩手大学 教授 佐藤 洋

### 論文審査の要旨

ブタはヒトと生理学・解剖学的に類似しているため、近年、毒性学・薬理学的研究での使用が増加している。ゲッチンゲンやユカタンなどのミニブタは、家畜ブタと比較して小型であり実験動物として使用されているが、それでも体重は 30~40 kg であり管理が容易ではない。一方、近年、本邦で開発されたマイクロミニピッグは体重が最大でも 20 kg 前後と小さいことから魅力的な動物である。本学位論文は、マイクロミニピッグを実験動物や疾患モデル動物としての有用性を確認することを目的とし、特に動脈硬化モデルとしての利用可能性について詳細に検討した。

第 1 章では、マイクロミニピッグの成長曲線、血液学および血清生化学的パラメータの基準値を明らかにした。雌雄ともに、生後 3 ヶ月および 6 ヶ月の体重はそれぞれ 5 kg および 10 kg 未満であった。成長曲線は生後 18 ヶ月以降にほぼプラトーに達し(約 20 kg)、ミニブタよりも明らかに小型であることが判明した。さらに、主要な血液学および血清生化学的パラメータについて検証したところ、性差は見られなかった。また、これらのパラメータの値はゲッチンゲンやユカタンミニブタと非常に類似していた。本研究で得られたデータは、マイクロミニピッグを実

験動物として使用するための基本的な参考値であり、毒性学・薬理学的研究においてマイクロミニピッグの利用が可能であると判断された。

第 2 章では、アテローム性動脈硬化症モデルとしてのマイクロミニピッグの有用性を検証した。アテローム性動脈硬化症の病態は遺伝的及び環境的要因の両方によって影響を受けるため、ヒトの生理及び病態を再現可能な適切な動物モデルが必要である。現在まで、主にマウスやウサギがこの目的で使用されているが、これらの動物モデルは高脂肪・高コレステロール食に対する低感受性や脂質代謝に関する遺伝子発現プロファイルがヒトと異なるなどの問題があった。2 章では、マイクロミニピッグに普通食を与えた群と、異なる配分のコレステロールを混合した高脂肪食を与えた複数の群について検討を行った。その結果、0.2~1.5%のコレステロールを含む高脂肪・高コレステロール食を 8 週間与えるだけで、高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症が誘導されることが明らかとなった。また、ヒトの高脂血症と同様に、LDL コレステロール濃度と LDL 分画中のコレステロール割合の上昇、LDL 受容体およびヒドロキシメチルグルタリル-CoA 還元酵素(HMG-CoA 還元酵素)の肝発現の低下、血清中のコレステリルエステル転移蛋白活性の検出などが観察された。これらの結果から、マイクロミニピッグはコレステロール恒常性とアテローム形成に関連する遺伝子発現プロファイルがヒトと類似しているため、動脈硬化および関連疾患の研究に適したモデル動物であることが示唆された。

第 3 章では、高脂血症治療薬の薬効評価モデルとしてのマイクロミニピッグの有用性を検証した。マイクロミニピッグを用いてスタチンの効果を評価するための最適な条件を探求し、普通食、高脂肪低コレステロール食、及びそれらの食餌にスタチンを加えた群を比較検討した。その結果、高脂肪低コレステロール食を与えた場合に、高コレステロール血症、腹部大動脈の動脈硬化、及びメタボリックシンドロームの病態が誘導されることが確認された。スタチンの効果としては、血清中の脂質代謝パラメータの減少と HMG-CoA 還元酵素のダウンレギュレーションの

抑制が観察された。結論として、高脂肪低コレステロール食により誘導された本マイクロミニピッグのアテローム性動脈硬化症モデルは、高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症に対する HMG-CoA 還元酵素阻害薬の評価に適した動物モデルであることが明らかとなった。

本論文では、マイクロミニピッグの成長曲線、血液学および血清生化学的パラメータの基準値を調査し、これらの値に性別差が存在しないこと、および既存の実験用豚との類似性を明らかにした。さらに、高脂肪・高コレステロール食を 8 週間与えることにより、ヒトの病態に類似した高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化が誘導されることを明らかにした。さらに、高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症に対するスタチンなどの HMG-CoA 還元酵素阻害薬の効果を評価するに適した動物モデルであることも実証した。本研究により、マイクロミニピッグは、ヒトに類似した様々な疾患モデルとして新薬開発における薬効試験への貢献が大いに期待される。

審査員一同は、本論文が医学および獣医学の発展に貢献する新規の病態モデル動物の開発に寄与したと評価し、また、著者の研究態度と人間性を高く評価し、博士（獣医学）の学位授与に相応しいと判断した。

## 論文審査の要旨および担当者

学位申請者	山田 知信 (研究生 獣医病理学)
学位論文題目	マイクロミニピッグ動脈硬化モデルの開発
担当者	主査 北里大学 教授 佐々木 宣哉 副査 北里大学 准教授 鎌田 亮 副査 北里大学 准教授 亀島 聡 副査 岩手大学 教授 佐藤 洋

### 論文審査の要旨

ブタはヒトと生理学・解剖学的に類似しているため、近年、毒性学・薬理学的研究での使用が増加している。ゲッチンゲンやユカタンなどのミニブタは、家畜ブタと比較して小型であり実験動物として使用されているが、それでも体重は 30~40 kg であり管理が容易ではない。一方、近年、本邦で開発されたマイクロミニピッグは体重が最大でも 20 kg 前後と小さいことから魅力的な動物である。本学位論文は、マイクロミニピッグを実験動物や疾患モデル動物としての有用性を確認することを目的とし、特に動脈硬化モデルとしての利用可能性について詳細に検討した。

第 1 章では、マイクロミニピッグの成長曲線、血液学および血清生化学的パラメータの基準値を明らかにした。雌雄ともに、生後 3 ヶ月および 6 ヶ月の体重はそれぞれ 5 kg および 10 kg 未満であった。成長曲線は生後 18 ヶ月以降にほぼプラトーに達し(約 20 kg)、ミニブタよりも明らかに小型であることが判明した。さらに、主要な血液学および血清生化学的パラメータについて検証したところ、性差は見られなかった。また、これらのパラメータの値はゲッチンゲンやユカタンミニブタと非常に類似していた。本研究で得られたデータは、マイクロミニピッグを実