


# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1600号	氏 名	阿部 直道
論文審査担当者	<div> (主査) 教授 田辺 光男  (副査) 教授 供田 洋  (副査) 教授 小林 義典  (副査) 教授 中原 努 </div> 		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「非アルコール性脂肪肝炎（NASH）治療薬創製を指向した代謝異常合併 NASH モデルの確立と NASH 病態進展に対する鉄過剰是正の効果に関する研究」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD）は、組織診断或いは画像診断により脂肪肝を認め、アルコール性肝障害やウイルス性肝炎等の他の肝疾患を除外した病態である。肥満、糖尿病、高血圧及び脂質異常症を基盤に発症することが多く、メタボリックシンドローム患者数の増加を背景に全世界的に急増している。中でも、肝組織に壊死・炎症や線維化を伴う非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis; NASH）は進行性で、インスリン抵抗性に伴う高インスリン血症や酸化ストレス、ミトコンドリア障害及び炎症性サイトカインの増加、肝星細胞の活性化などの様々な要因が複合的に病態に寄与すると考えられている。肝硬変や肝癌等による肝関連死を予防する上で、NASH の治療意義は非常に大きい。現在までに治療薬の開発までに至っていない。その一因として、化合物の有効性を評価するためのヒトの病態モデル動物が少ないことが挙げられる。そこで阿部氏は NASH 治療薬創製に向けて、（1）ヒト NASH の代謝的及び肝病理学的の両側面を模倣したマウス病態モデルの探索を目的に、正常及び2型糖尿病モデルマウスを用いた特殊飼料誘発 NASH モデルの長期解析を実施した。さらに、（2）ヒトで示唆されている NASH 病態における鉄過剰の寄与に着目し、ラット NASH モデルの病態進展に対する鉄制限食の抑制効果について検討した。</p> <p>まず、ヒト NASH の基盤となっている代謝異常の特徴を有するマウス病態モデルの確立のため、C57BL/6J（正常マウス）、ob/ob 及び KK-A<sup>y</sup>（肥満・2型糖尿病モデルマウス）の3種類のマウス系統に対して、通常食（normal chow diet; NCD）、高脂肪・高果糖・高コレステロール食（fast food diet; FFD）或いはコリン欠乏・高脂肪食（choline-deficient, L-amino acid-defined, high-fat diet; CDAHFD）を最大30週間給餌し、体重、血漿中生化学パラメーター、肝病理組織学及び肝遺伝子発現について経過的に解析した。その結果、3種類のマ</p>			

ウス系統に対して FFD 或いは CDAHFD 給餌は脂肪肝炎を引き起こした。しかし、CDAHFD 給餌は C57BL/6J の体重を低下させ、C57BL/6J 及び KK-A<sup>y</sup> の血漿中インスリン濃度を低下させた。その一方、すべての系統において FFD 給餌は体重増加及び高インスリン血症を引き起こした。さらに FFD 給餌により、ob/ob マウスでは他の 2 系統のマウスと比較して、NAFLD activity score (脂肪変性、肝細胞風船様変性、実質炎症の程度をスコア化したもの) の増加、肝線維化進展及び代謝異常が顕著であった。また、FFD 給餌 ob/ob マウスでは、ヒト NASH の肝病理組織学的な特徴である hepatic crown-like structures の数が有意に高値を示したうえ、FFD 給餌 2 週間後から肝炎及び線維化に関連した遺伝子発現が有意に増加した。従って、代謝的側面及び肝病理学的側面の両面でヒト NASH を模倣する病態モデルとして、FFD 給餌 ob/ob マウスが有望であることが示された。

次に、ラット NASH モデルである choline-deficient L-amino acid-defined (CDA) 食給餌ラットの鉄代謝異常及び病態進展に対する鉄制限食の効果を明らかにする目的で、雄性 F344 ラットに対して choline-sufficient amino acid-defined (コントロール) 食、CDA 食及び鉄制限 CDA 食を 12 週間給餌し、経週の体重、血清鉄及び血清 ALT 活性を測定した。また、肝病理組織学的手法により、肝臓中鉄含量、酸化ストレス (8-OHdG 陽性細胞)、炎症 (CD68 陽性面積) 及び線維化 (Sirius Red 陽性面積) を解析した。その結果、CDA 食給餌ではコントロール食給餌に比べ、血清鉄及び血清 ALT 活性の他、肝臓中鉄含量、8-OHdG 陽性細胞数、CD68 陽性面積及び Sirius Red 陽性面積も有意に高値を示した。一方、鉄制限 CDA 食給餌では CDA 食と比較して、血清鉄及び肝臓中鉄含量が低値となった他、8-OHdG 陽性細胞数、CD68 陽性面積及び Sirius Red 陽性面積も有意に低値を示した。よって、CDA 食給餌ラットモデルではヒト同様に鉄過剰が病態進展に寄与していること、また鉄過剰の是正により肝組織中の鉄含量、酸化ストレス、炎症及び肝線維化が抑制されることが示された。すなわち、鉄過剰合併 NASH 患者における鉄制限食の治療法としての有用性が示された。

以上の研究から、今回見出された FFD 給餌 ob/ob マウスは、ヒト NASH を模倣した有望な病態モデルとして、今後の新規 NASH 治療薬開発の進展に大きく寄与することが期待できる他、鉄制限食が鉄過剰合併 NASH 患者において有効な治療法になり得ることも示され、これらの成果はいずれも NASH 治療薬創製に大きく貢献するものと考えられる。従って、博士 (薬学) の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。

以上