

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	齊郷 耕佳
論文題目	Studies on the development of novel non-alcoholic steatohepatitis (NASH) models using rats (ラットを用いた新規非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) モデルの開発に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>非アルコール性脂肪性肝疾患/脂肪肝炎 (NAFLD/NASH) は、近年世界的に患者が増加している慢性肝疾患であり、詳細な病態メカニズムの解明や新規治療法の開発が急務となっている。そのためには、ヒトへ外挿可能な動物モデルの開発やその動物モデルを用いた病態解明に関する研究が不可欠である。本研究では新たなNASHモデルの開発を目的として、以下の試験を実施した。一般的な正常動物であるSprague-Dawley (SD) ラット及び肥満型2型糖尿病モデル動物であるSpontaneously Diabetic Torii (SDT) fattyラットを用いて、外科的処置あるいは高脂質食負荷による代謝異常を誘導し、肝臓におけるNASH様病態の発症について評価した。</p> <p>第1章では、NAFLD/NASHの疾患概略及び薬剤開発の現状と課題について提示した。またその根底にあるゴールドスタンダードとなるNASH動物モデルの欠如について論じ、本研究の意義と目的を示した。</p> <p>第2章では、肥満や2型糖尿病等の代謝性疾患を持つ加齢女性を模した新規NASH動物モデルとして、SDT fattyラットの可能性を検討した。6週齢のSD、SDT及びSDT fattyラットの卵巣を摘出し (OVX)、40週齢まで普通食、通常環境下で飼育した。その結果、SDラット及びSDTラットにおいてOVXによる体重増加が認められた。また、肝トリグリセリド蓄積はすべての系統でOVXにより増加し、OVX-SDT fattyラットではSham-SDラットに比べ有意な肝トリグリセリド量の増加が認められた。肝臓の病理組織学的解析により、OVX-SDT fattyラットでは肝線維化が悪化することを明らかにした。さらにSDT-fattyラットではOVXによる血中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値の上昇が観察された。肝臓の遺伝子発現解析では、OVXにより脂肪合成関連遺伝子<i>Srebp1</i>の発現が上昇し、<i>Pemt</i>や<i>Mttp</i>といった超低密度リポタンパク質形成関連遺伝子の発現が低下することが確認された。これらの結果は、OVX-SDT fattyラットが無処置の動物よりも重度の肝線維化を伴うNASH様病態を発症することを示しており、OVXによる性ホルモン低下が肝臓での脂質合成や蓄積を促進した可能性を示唆している。</p> <p>第3章では、これまでに報告されているコレステロール食餌負荷モデルに着目し、その更新を目的としてSDラットへの高脂肪・コレステロール・コール酸 (HFCC) 食及びhydroxypropyl-β-cyclodextrin (CDX) 水の負荷について検討を実施した。6週齢のSDラットを対照群、HFCC群及びHFCC+CDX群に分け、16週間飼育した。HFCC群及びHFCC+CDX群は対照群に比べ、負荷開始後8週間で血中総コレステロール、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びALT値が上昇した他、肝臓における脂質合成、酸化ストレス、炎症及び線維化に関連するパラメータが上昇し、NAFLD/</p>			

NASH様病態の発症が示唆された。肝臓の病理組織学的解析では、HFCC+CDX群で肝線維が悪化することを明らかにした。また、遺伝子発現解析ではHFCC+CDX群で小胞体ストレス関連遺伝子の上昇が認められた。HFCCによる脂肪・コレステロールの過剰摂取とCDX水によるコレステロールの吸収促進がNASH様病態の発症に寄与した可能性が示唆された。

第4章では、本研究の成果を総括し、それぞれの新規モデルの特徴を述べ、既存のNASH動物モデルやヒトNASH患者と比較した場合の長所と短所について考察した。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

非アルコール性脂肪性肝疾患/脂肪肝炎 (NAFLD/NASH) は、近年世界的に患者が増加している慢性肝疾患であり、詳細な病態メカニズムの解明や新規治療法の開発が急務となっている。そのためには、ヒトへ外挿可能な動物モデルの開発やその動物モデルを用いた病態解明に関する研究が不可欠である。本研究では、正常ラット及び各種2型糖尿病モデルラットを用いて、外科的処置や高脂質食負荷により代謝異常を誘導し、血中の肝障害パラメータをはじめ肝臓の病理組織学的な脂質蓄積や線維化進行の特徴、NASH病態関連遺伝子の発現変動を明らかにしたものであり、評価すべき点は以下のとおりである。

1. SDT fattyラットに卵巣摘出 (OVX) を行うことで、肝臓の脂肪蓄積、及び肝線維化の増強を伴うNASH様病変が進展することを明らかにした。また肝臓の脂質合成関連遺伝子の上昇と、超低密度リポタンパク質形成関連遺伝子の低下が捉えられた。これにより、OVX-SDT fattyラットは2型糖尿病を背景とする加齢女性のNASH病態の進展解明に有用なモデルとなり得ることを示した。
2. 高脂肪・コレステロール・コール酸 (HFCC) 食負荷はSDラットの肝臓に脂質蓄積及び炎症を誘導し、またHFCC食にhydroxypropyl- β -cyclodextrin (CDX) 水を加えることで、SDラットにおいて肝線維化が発症することを明らかにした。これらは、HFCC+CDX SDラットの新規NASH動物モデルとしての可能性を提示する知見である。

以上のように、本論文は新規NASHモデルとしてOVX-SDT fattyラット及びHFCC+CDX SDラットの作製方法と、その病態の特徴を明らかにしたものであり、生体機構学、動物生理学、実験動物学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士 (農学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、令和5年1月19日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士 (農学) の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降 (学位授与日から3ヶ月以内)