

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	梶川 知
論文題目	Effects of Eicosapentaenoic Acid on the Hepatic Lipid Metabolism and the Progression of Steatohepatitis (エイコサペンタエン酸の肝脂質代謝および脂肪性肝炎の進展に対する作用)		
(論文内容の要旨)			
<p>脂肪肝は、ヒトにおける非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) などの脂肪性肝疾患の基盤となり、乳牛では多くの代謝性疾患の原因となる。NASH は、飲酒歴やウイルス感染がなくとも発症する肝炎として近年注目されており、脂肪肝に酸化ストレスなどの肝障害因子が加わることによって発症し、肝線維化を伴って肝硬変や肝癌へと進行すると考えられている。一方、魚油に多く含まれる n-3 系多価不飽和脂肪酸の血中脂質低下作用が報告されているが、脂肪肝およびそれを基盤とした疾患に対する作用は明らかではなかった。本論文では、n-3 系多価不飽和脂肪酸の一種であるエイコサペンタエン酸 (EPA) の肝脂質代謝および脂肪肝ならびに脂肪性肝炎に対する作用とその機序を検討した。本論文の内容は以下のように要約される。</p>			
<ol style="list-style-type: none">1. EPA の肝脂質代謝および脂肪肝に対する作用を検討した。高脂肪・高シヨ糖食を給与したマウスに、EPA を 1 4 日間反復経口投与した結果、高脂肪・高シヨ糖食給与による肝臓中トリアシルグリセロール含量の増加が抑制された。また、EPA は、転写因子である Srebp-1c の遺伝子発現および核内含量の増加を抑制するとともに、その応答遺伝子である脂肪酸合成系酵素遺伝子 (<i>Scd1</i>, <i>Acc α</i>, <i>Fas</i> など) の発現を抑制した。これらのことから、EPA は Srebp-1c によって制御される脂肪酸合成を阻害することによって、肝脂肪蓄積を抑制することが示唆された。2. EPA の脂肪肝から脂肪性肝炎への進行に対する作用を検討した。高脂肪・高シヨ糖食を 1 5 日間給与したマウスに、肝障害誘発物質であるガラクトサミンを 1 回腹腔内投与したところ、普通食を摂取させたマウスに比べて肝臓中トリアシルグリセロール含量が増加するとともに、肝炎マーカー (血漿中 ALT および AST 活性)、肝臓組織における肝細胞壊死並びに炎症性変化の増加が観察されたことから、脂肪性肝炎が誘発されたことが確認された。この脂肪性肝炎誘発マウスに、EPA をガラクトサミン投与までの 1 4 日間反復経口投与した結果、肝臓中トリアシルグリセロール含量の増加が抑制されるとともに、肝炎マーカーおよび肝臓における肝細胞壊死ならびに炎症性変化の増加が抑制された。これらのことから、EPA は肝臓への脂肪蓄積を抑制することによって、脂肪肝から脂肪性肝炎への進行を抑制することが示唆された。また、EPA はこの脂肪性肝炎誘発マウスにおける肝臓中の活性酸素種 (ROS) 含量の増加を抑制したことから、EPA による脂肪性肝炎への進行抑制に ROS の産生阻害作用が関与している可能性が示唆された。3. EPA の線維化を伴った脂肪性肝炎の進展に対する作用を検討した。NASH モデルであるメチオニン・コリン欠乏食 (MCD 食) 給与ラットでは、MCD 食の 2 0 週間給与によって、重度の肝線維化を伴った脂肪性肝炎が観察された。EPA を MCD 食給与開始から 2 0 週間反復経口投与したところ、肝炎の進展が抑制されるとともに、肝脂肪蓄積、酸化ストレスおよび炎症反応マーカーの増加が抑制され、			

肝線維化進展も抑制された。これらのことから、EPA は線維化を伴った脂肪性肝炎の進展を抑制することが示唆された。

4. 脂肪性肝炎は、肝線維化進展によって治療の難しい肝硬変へと進行するので、EPA の肝線維化進展に対する治療効果を検討した。MCD 食を12週間給与したラットでは肝線維化を伴った脂肪性肝炎が観察され、20週間給与では、重度な肝線維化を伴ったさらに進展した脂肪性肝炎が認められた。EPA をMCD 食給与12週から20週までの8週間反復経口投与した結果、MCD 食給与12週以降の肝線維化進展が抑制された。肝線維化進展の程度と肝臓中 ROS 含量には正の相関が認められたことから、EPA による肝線維化進展抑制には ROS 産生阻害が関与している可能性が示唆された。

以上より、脂肪酸の一種である EPA は、肝臓での脂肪酸合成を阻害し、肝脂肪蓄積を抑制することが明らかとなった。また、EPA は抗酸化ストレスおよび抗炎症作用を有し、脂肪性肝炎の発症および進展を抑制することが見出された。さらに、EPA は肝線維化進展を治療的に抑制することが明らかとなった。EPA のこれらの作用は、ヒトおよびウシにおける脂肪性肝疾患ならびにそれを基盤とした代謝性疾患の予防・治療に有効である可能性が示唆された。

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)

本論文は、エイコサペンタエン酸 (EPA) が脂肪肝と非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の発症と進展に及ぼす作用並びにその機序を検討したものであり、EPAがヒトおよび乳牛の脂肪性肝疾患ならびにそれを基盤とした代謝性疾患の予防や治療に有効となる可能性を示唆するものである。評価すべき主な点は以下のとおりである。

1. 高脂肪・高ショ糖食給与マウスにおいて、EPAは肝臓中トリアシルグリセロール含量の増加を抑制すること、転写因子であるSrebp-1cの遺伝子発現および核内含量の増加を抑制するとともに、その応答遺伝子である脂肪酸合成系酵素遺伝子 (*Scd1*、*Acc α* 、*Fas* 等) の発現を抑制することを明らかにし、EPAはSrebp-1cによって制御される脂肪酸合成の阻害を介して、肝脂肪蓄積を抑制することを示唆した。
2. 高脂肪・高ショ糖食給与に加えガラクトサミン投与を行ったマウスにおいて、EPAは肝臓中トリアシルグリセロール含量の増加を抑制すること、肝臓における肝細胞壊死ならびに炎症性変化の増加を抑制すること、肝臓中の活性酸素種 (ROS) 含量の増加を抑制することを明らかにし、EPAは肝臓への脂肪蓄積を抑制することによって、脂肪肝から脂肪性肝炎への進行を抑制すること、EPAによる脂肪性肝炎への進行抑制にはROSの産生阻害作用が関与することを示唆した。
3. メチオニン・コリン欠乏食 (MCD食) 給与ラットにおいて、EPAは肝炎の進展を抑制するとともに、肝臓中トリアシルグリセロール含量の増加、酸化ストレスおよび炎症反応マーカーの増加を抑制し、肝線維化進展を抑制することを明らかにした。
4. MCD食給与によって肝線維症を発症したラットにおいて、EPAは肝線維化進展を抑制すること、肝線維化進展の程度と肝臓中ROS含量には正の相関が認められることを明らかにし、EPAによる肝線維化進展抑制にはROS産生阻害が関与することを示唆した。

以上のように、本論文は、EPAの脂肪肝とNASHに対する予防効果並びに治療効果を明らかにしたものであり、動物栄養科学、生体機構学、海洋生物生産利用学などの分野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、平成23年6月23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) Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公開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