

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	石博 達也
論文題目	Studies on the utility of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) animal models using genome-wide gene expression analysis (ゲノムワイドな遺伝子発現解析を用いた非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 動物モデルの有用性に関する研究)		
(論文内容の要旨) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は肝細胞への異所性脂質蓄積を特徴とする慢性肝疾患の一つであり、肥満や2型糖尿病などの代謝性疾患の蔓延を背景に、近年世界的に患者が急増している。しかしながら、NAFLDを対象に承認された薬剤は未だ存在せず、治療薬の開発が急務となっている。疾患モデル動物は疾患の理解や創薬ターゲットの同定、薬剤の有効性評価など、治療薬開発において必要不可欠な研究ツールであり、NAFLDにおいても数多くのモデル動物が報告されている。一方、モデル動物のヒトNAFLDへの外挿性については十分に検証されておらず、治療薬開発における課題の一つとなっている。本研究では生化学的・病理組織学的解析に加え、網羅的遺伝子発現解析を実施することで、2つのNAFLDモデル動物 (西洋食負荷マウス、コリン欠乏食負荷ラット) の病態生理学的特徴を明らかにするとともに、ヒトNAFLDとの共通性を評価した。 第1章では、NAFLDの疾患概要および現在の治療環境、既報の疾患モデル動物について説明した。また、各疾患モデル動物のヒトNAFLDへの外挿性については十分に検証されていないことを示し、本研究の意義と目的を提示した。 第2章では、過栄養を背景にNAFLDを発症する西洋食負荷マウスの病態解析を実施した。8週齢の雄性C57BL/6Jマウスに西洋食を給餌し、最大24週間飼育した。結果、給餌8週間の時点から肝細胞障害の指標である血中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値が上昇した。一方、病理組織学的解析では、給餌8週間の時点から脂肪性肝炎が認められ、給餌12週間の時点からは肝臓の線維化が認められた。遺伝子発現解析では、線維化の進行に伴う肝細胞機能の低下や炎症反応、組織修復機構の活性化が示唆され、炎症反応に関わる遺伝子群の共発現ネットワークはヒトにおいても高度に保存されていた。Hub遺伝子の探索ではSyk (Spleen Tyrosine Kinase) が見出され、NAFLD患者肝臓におけるその発現量は疾患重症度と正の相関を示した。 第3章では、肝臓からのリポタンパク質の分泌障害を背景にNAFLDを発症するコリン欠乏食負荷ラットの病態解析を実施した。6週齢の雄性F344ラットにコリン欠乏食を給餌し、最大9週間飼育した。結果、給餌1週間の時点から血中ALT値が上昇した。病理組織学的解析では、給餌1週間の時点から脂肪性肝炎が認められ、給餌4週間の時点からは肝臓の線維化が認められた。遺伝子発現解析では、西洋食負荷マウスと同様、線維化の進行に伴う肝細胞機能の低下や炎症反応、組織修復機構の活性化が示唆され、炎症反応に関わる遺伝子群の共発現ネットワークはヒトにおいても高度に保存されていた。Hub遺伝子の探索ではLgals3 (Galectin 3) が見出され、その遺伝子発現は、特に非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 患者で上昇が認められた。 第4章では、本研究を総括し、各モデル動物の特徴を整理するとともに、NAFLD研究における位置づけを考察した。加えて、ヒトNAFLDへの外挿性の観点から、両疾患モデル動物は肝臓への脂質蓄積に伴う炎症反応の分子メカニズムの解明や治療薬開発において特に有用であると結論付けた。			

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 (NAFLD) は、近年世界的に患者が増加している慢性肝疾患であり、治療薬の開発が急務となっている。疾患モデル動物は治療薬開発において重要な役割を担う研究ツールの1つであり、その特徴およびヒトNAFLDとの関連性の理解が不可欠である。本研究では、生化学的・病理組織学的解析に加え、網羅的遺伝子発現解析を通じて、西洋食負荷マウスおよびコリン欠乏食負荷ラットの病態生理学的特徴およびヒトNAFLDとの共通性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. 西洋食負荷マウスはヒトと類似した疾患背景に基づいてNAFLDを発症することを明らかにし、肝臓の脂肪蓄積によって誘発される炎症反応の分子メカニズムの解明や治療薬開発において有用であることを示唆した。
2. コリン欠乏食負荷ラットはヒトへの外挿性が乏しいモデルとの認識もあったが、本研究の遺伝子発現解析により、炎症/線維化といった肝臓への脂質蓄積によって誘発されるプロセスに関して、ヒトとの共通性があることを明らかにし、NAFLDの病態解明や治療薬開発における有用性を示唆した。

以上のように、本論文は生化学的・病理組織学的解析に加え、網羅的遺伝子発現解析を通じて、西洋食負荷マウスおよびコリン欠乏食負荷ラットの病態生理学的特徴を解明するとともに、ヒトNAFLDへの外挿性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 6年 1月 24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)