

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 賈 小 芳

論 文 題 目


The modulation of hepatic adenosine triphosphate and
inflammation by eicosapentaenoic acid during severe
fibrotic progression in the SHRSP5/Dmcr rat model

(エイコサペンタエン酸による重症肝線維化進展モデルラット


SHRSP5/Dmcr のアデノシントリホスフェイトと炎症の調節)

論文審査担当者

主 査 員

濱 嶋 信 之 

査 員

後 藤 秀 実 

査 員

青 山 温 子 

指導教授

名古屋大学教授

加 藤 昌 志 

論文審査の結果の要旨

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は、非アルコール性脂肪性肝疾患の中の重症型で、脂肪の蓄積・炎症に加えて線維症を伴い、肝硬変・肝がんへと進展する。NASH の予防方法がいくつか試みられており、その一つがエイコサペンタエン酸 (EPA) 投与である。しかし、そのメカニズムについては十分明らかにされていない。

我々は最近重度肝線維症進展モデルラット (SHRSP5/Dmcr) を開発した。このラットは高脂肪・高コレステロール (HFC) 食を与えると 2 週間で脂肪肝と肝炎、8 週間で線維症、14 週間で重度の線維症に進展する。これらの病理像はヒトの NASH に酷似している。本研究は、この重度線維症進展モデルラットを用いて、EPA による NASH 予防効果とそのメカニズムについて病理・分子生物学的側面から検討した。

この研究の主な結果を以下に示す。

1. コントロール食群の肝臓は正常の病理像を示した。しかし、HFC 食群の肝臓は小脂肪滴や大脂肪滴、炎症性細胞の浸潤 (2 週目)、バルーニングや線維像 (8 週目)、および架橋形成した線維像 (14 週目) が観察された。
2. 2 週目において、EPA は HFC 食で誘導される炎症を、炎症性を持つ NF- κ B の活性化を抑える I κ B α のリン酸化をブロックして抑えた。
3. 8 週目において、EPA は HFC 食による肝臓ミトコンドリアやペルオキシゾームの脂肪酸の β 酸化系酵素の低下を改善し、肝臓トリグリセライド蓄積と大脂肪滴の数の上昇を軽減させた。
4. 14 週目において、EPA は病的には HFC 食による病理像での線維化割合を改善することはなかったが、ATP レベルの低下を改善させ、バルーニング数の上昇を抑えた。これらは、EPA が HFC による ATP の低下と細胞死を抑えることを示す。

このように、EPA は HFC による肝臓の脂肪蓄積と炎症を軽減することおよびその分子メカニズムが明らかとなった。さらに、EPA は ATP の低下を改善し、細胞死を抑制し、重度線維症進展過程における細胞障害を抑制することが明らかとなった。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。