

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 HUSNA YETTI

論 文 題 目

High-fat-cholesterol diet mainly induced necrosis in fibrotic steatohepatitis rat by suppressing caspase activity

〔高脂肪・コレステロール食は線維性脂肪性肝炎ラットにおいて、カスパーゼ活性を抑制することにより主に壊死を誘導した〕

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 員

濱 嶋 信 之



名古屋大学教授

委 員

後 藤 秀 実



名古屋大学教授

委 員

青 山 温 子



名古屋大学教授

指 導 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 (NAFLD) に含まれ、NAFL の進展性の疾患を指す。線維症、肝硬変や肝がんに進展することもあるが、そのメカニズムは不明な点が多い。アポトーシスはNASH 進展の過程で見られ、線維症進展と関係があるといわれているが、他の肝細胞死も関連している可能性がある。


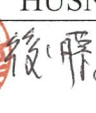


申請者らは脳卒中易発性高血圧自然発症ラット (SHRSP) の 5 番目の亜系統 SHRSP5/Dmcr ラットに高脂肪-高コレステロール食 (HFC) を与えると、ヒトの NASH の病理像と類似した線維症を伴った脂肪性肝炎が発症することを発見した。このラットモデルを使用して、HFC 食によるアポトーシスと壊死の時間的変化とそのメカニズムについて検討した。さらに、この肝障害で観察された細胞死とアポトーシスマーカーとして研究されているケラチン 18 フラグメント (K18Asp396) との関連性も検討した。主な結果は以下の通りである。

1. HFC 食は肝臓の TUNEL-陽性細胞数を 2 週目において増加させたが、8 週目と 14 週目においては 2 週目より減少させた。これとは逆に、HFC 食は 2 週目で壊死細胞数を上昇させ、その後さらに増加させた。
2. HFC 食は 2 週目において外因性および内因性のアポトーシスシグナリングを増大させた。カスパーゼ 8、9 および 3/7 活性を 2 週目に上昇させたが、8 と 14 週目において、逆に低下させた。これは TUNEL-陽性細胞数増減と一致していた。
3. HFC 食は 2 週目の肝臓の K18Asp396 を上昇させたが、その後は減少させた。これとは対称的に血清の K18Asp396 レベルを 2 週目で若干、8 週目と 14 週目において明らかに増加させた。
4. HFC 食による肝臓の壊死と線維化面積は血清の K18Asp396 レベルと強い正の相関関係を示し、それぞれの相関係数は 0.796 と 0.711 であった。

結論：HFC 食は早期にはアポトーシスを若干誘導するが、その後カスパーゼ活性を低下させて壊死を誘導する。血清 K18Asp396 レベルは非侵襲的な肝臓の壊死や線維症のバイオマーカー候補である。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	HUSNA YETTI
試験担当者	主査	濱嶋信之  後藤秀実  青山裕子 		
	指導教授	加藤昌志 		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 血清へのK18Asp396 (K18) 放出のメカニズムを述べなさい。
2. この動物モデルのALTやASTはHFC食摂取後どの様に変化するか。
3. K18は他の壊死のバイオマーカーと比べて優れているか。
4. EPAはこのモデルにおいてアポトーシスや壊死の予防効果を示すか。
5. K18のNASH/NAFLD以外の疾病との関係はどうか。即ちK18レベルでNASH/NAFLDと他の疾患を区別できるか。
6. K18はバイオマーカーとして臨床でも使用できるか。
7. 本研究の環境労働衛生学分野における意義について。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、環境労働衛生学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。