

別紙 1-1

## 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 馬 凌 云

論 文 題 目


Antifibrotic Effects of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> on Nonalcoholic Steatohepatitis in Female Mice

(雌マウスにおける非アルコール性脂肪性肝炎に対する 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の抗線維化効果)

論文審査担当者

主 査 委員

名古屋大学教授

柳野 正人 

名古屋大学教授

委員

小寺 泰弘 

名古屋大学教授

委員

室原 豊明 

名古屋大学教授

指導教授

藤 城 光弘 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

非アルコール性脂肪肝炎(NASH)は近年、わが国において急速に増加しており、その中で女性において閉経後 NASH の発症率が高くなることが報告されている。今回、7 週齢の C57BL/6J 雌性マウスを SHAM、OVX (卵巣摘出)、OVX +1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (0.0008、0.004、0.02μg / kg) の 5 つの実験群に分け、8 週間の CDHF の食餌を与え、閉経後 NASH モデルを作成した。血清の結果により、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 投与群は ALT、AST レベルの減少を示し、全体的な肝機能の改善を示した。組織学的検討の結果、OVX 群と比較して、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 群は線維化マーカーの TGF-β、TIMP-1、α-SMA、および COL1A1 は有意に低く、小葉炎症および脂肪化が抑制された。さらに、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 群では、線維化に関連する因子の SMAD の下流が制御されたことが観察された。このことから OVX マウスにおける NASH に対して 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 投与によって、肝線維化を改善する可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1.我々の研究で 5 つのグループの血清カルシウムレベルを確認したところ、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 投与を行った 3 群は投与していない 2 群と比較して有意差がなく、値は 10mg/dL 前後であり、副作用がないことを示している。しかし、正常なマウスのカルシウムレベルに関して、OVX マウスとの違いは、今後の研究において検討する。
- 2.以前の報告を参考に当初濃度を検討した。しかし、報告例はすべてラットを用いた実験であり、マウスに使用できる濃度を確認するために数回の予備試験を行った。まず論文の結果によって、ラットに対する理想の濃度である 2.5 と 1.5、0.5、0.1 の用量を検討した。しかし、この予備試験では 2.5 から 0.1 まで OVX マウスに重篤な肝障害などの副作用が現れ、多くが死亡した。そこで、マウスモデルで使用するための薬の濃度をさらに減らし、この三つの濃度を選んだ。これは人に換算した場合、治療のために人に投与される量より少量である。
- 3.SMAD2 と SMAD3 は TGF-β シグナル経路の下流で作用します。「A Vitamin D Receptor/SMAD Genomic Circuit Gates Hepatic Fibrotic Response」の研究結果によると、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> を加えた後に、TGF-β シグナル経路で Vitamin D receptor は直接に SMADS の結合を変えることが可能である。そこで TGF-β シグナル経路に Vitamin D receptor が SMAD を置き換えることになる。したがって、線維化遺伝子のシグナルを抑制する。結果として Hepatic Stellate Cells において 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> が TGF-β シグナル経路を拮抗することによって線維化を抑制する。

本研究は、閉経後 NASH に対する 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の抗線維化効果を確立する上で、重要な知見を提供した。

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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	马 凌 云
試験担当者	主査	柳野正人	副査 <sub>1</sub>	小寺泰弘
	副査 <sub>2</sub>	室原豊明	指導教授	藤 成 克 弘
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <p>4. OVX マウスモデルの血清カルシウムレベルの値と正常のマウスの値に違いがあるかについて</p> <p>5. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の濃度はどうやって選択しましたかについて</p> <p>6. なぜビタミンDはSMAD2とSMAD3に直接作用できるかについて</p> <p>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、消化器内科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。</p>				