

審査の結果の要旨

氏名 浅野 岳 晴

近年、生活習慣病関連疾患の増加に伴い、NASH(非アルコール性脂肪肝炎)の病態や疾患メカニズムへの関心が高まっている。本研究は、NASH の進展過程において、重要な役割を果たしていると考えられるアディポネクチンの関与を明らかにするため、長期の高脂肪食負荷をかけたアディポネクチン knock-out(以下 KO)マウスを用いて、肝に関連した生化学検査所見や病態関連遺伝子、病理組織学的変化の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. アディポネクチン KO マウスは、野生型(WT)に比して、普通食で既に肝 TG 含量 1.6 倍と有意な増加がみられ、長期(48 週)の高脂肪食負荷により、肥満や高血糖、高脂血症に加え、肝の炎症、中心静脈周囲の線維化を来し、一部には腺腫の形成が認められた。よって、ヒト NASH の自然史に近い病態を呈する動物モデルと考えられた。
2. アディポネクチン KO マウスは、高脂肪食負荷のより早期(24 週)から、WT マウスに比して肝 TNF- α 発現が 3 倍と有意な増加を認めており、アディポネクチンは、NASH 進展のより早期において、TNF- α など炎症系サイトカイン産生を抑え、肝の炎症を抑えている可能性が考えられた。
3. アディポネクチン KO マウスは、高脂肪食負荷のより早期(24 週)から、WT マウスに比して procollagen α (I) が 4 倍の発現増加を認めており、高脂肪食負荷 48 週においては、WT マウスに比して中心静脈周囲の肝

線維化面積が 1.4 倍と有意に増大していた。よって、アディポネクチンが脂肪肝炎に続発する肝の線維化を抑えている可能性が示唆された。

4. 遺伝的背景(C57Bl/6 x 129/sv)では肝腫瘍の出来にくい系統のマウスにアディポネクチン欠損と高脂肪食負荷の条件が加わった事により、高脂肪食負荷アディポネクチン KO マウスの一部に腫瘍形成がみられた(n=1/8)。高脂肪食負荷の WT マウスでは腫瘍は認められず、またアディポネクチン KO マウスの高脂肪食負荷 48 週では WT マウスに比して cyclin D1 発現が 1.5 倍と増加傾向を示していた。以上より、アディポネクチン欠損は、腫瘍形成にも関与する可能性が示唆された。

以上、本論文は、長期の高脂肪食負荷をかけたアディポネクチン KO マウスの解析から、アディポネクチンは NASH 進展のより早期において、炎症系サイトカインの 1 つである TNF- α 産生抑制や脂肪肝炎に続発する線維化を抑制する可能性を示した。

本研究はこれまで十分明らかではない NASH 進展過程におけるアディポネクチンの関与の解明に、重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。