

審査の結果の要旨

氏名 岡崎 佐智子

本研究は、脂肪肝における中性脂質水解酵素の病態生理学的意義を明らかにするため、細胞内の中性脂質 (TG・CE) 水解酵素として中性脂肪 (TG) とコレステロールエステル (CE) を水解できる多機能酵素であるホルモン感受性リパーゼ (HSL) を組み換えアデノウィルスを用いてマウスの様々な脂肪肝に過剰発現することにより、脂肪肝や糖脂質代謝動態に及ぼす影響の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 脂肪肝のシュクロース食、2% コレステロール食、Paigen 食、*db/db* マウスのいずれのモデルでも、HSL の過剰発現は、脂肪肝をほぼ完全に改善した。
2. HSL の過剰発現は、肝臓蛋白の TG・CE 水解酵素活性の上昇を伴っていた。リパーゼ活性の制御により、細胞内脂質蓄積が制御される可能性が示唆された。
3. HSL の過剰発現による脂肪肝の改善は、血中糖脂質代謝に変化を与えなかった。
4. 予想外なことに、コレステロールの著しく蓄積する脂肪肝モデルである、Paigen 食 (1.25% コレステロール+0.5% コール酸+15% ココアバター) においては、HSL 過剰発現により、マウスが致死的な肝炎を発症した。このモデルにおいて、HSL 過剰発現により、肝臓内 CE 含量はほぼ正常化した。肝臓内遊離コレステロール (FC) が増加し、これに伴い、肝細胞逸脱酵素 ALT が増加していた。この FC 上昇を伴う肝炎は、病態生理学的なモデルである *db/db* マウスにおいても認められた。CE 水解酵素の代謝産物である FC の細胞毒性が肝炎の原因となる可能性が示唆された。

以上、本論文では、様々な脂肪肝モデルにおいて、HSL 過剰発現することにより、リパーゼ活性は肝細胞内の中性脂質含量を制御しうることを明らかにした。一方で、その代謝産物の一つである FC の細胞内への蓄積とその毒性により肝炎を引き起こす可能性があることが示唆された。FC は、非アルコール性脂肪肝 (NFL) から非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の進展を引き起こす第2ヒットである可能性、中性脂質水解酵素は、NFL の発症、NASH への進展に重要な役割を持つ可能性があり、今後の課題と考えられた。

本研究は、近年著増している NASH の発症と進展の病態解明、特に中性脂質水解酵素の病態生理学的意義を中心とした分子機構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と考えられる。