

(様式第3号の1)

博士（甲）論文審査及び最終試験結果報告書

2019（令和元）年 9月 3日

研究科教授会 殿

論文審査及び最終試験委員

主査 宇和 滋 印

副査 佐藤 匠史 印

副査 太田 雅規 印

副査 石川 洋哉 印

論文審査及び最終試験の結果を下記のとおり報告します。

記

専攻及び課程	学籍番号	氏 名
人間環境科学研究科 栄養健康科学領域	17人博後101	飯田 綾香
審 査 論 文 題 目	NASH 病態モデルマウスを用いた血中アミノ酸変動とBCAA投与による発症予防に関する研究	
論文審査及び 最終試験結果	(合) 否	
博士論文提出資格取得日	2019（令和元）年 6月 4日	
博士後期課程退学日	年 月 日	

論文審査及び最終試験結果の要旨

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は肝硬変や肝癌などにより重篤な肝疾患に進展するとされる。本申請論文はヒト NASH 類似の病態モデル動物として STAM マウスを選択し、本モデルとしての有用性を探索した。さらに分岐アミノ酸 (BCAA: Leu, Ile, Val) をそれぞれ単独で投与し、予防法や治療法の確立が望まれている NASH 疾患への影響を検討した。

STAM マウスは膵機能を低下させ、同時に高脂肪食を摂取させて作製する。本論文では 6 週齢から 16 週齢までを経時的に解剖し、肝疾患の進展経過を評価した結果、STAM マウスは飼育期間中に高血糖および高コレステロール血症を呈し、肝機能障害を伴っていた。肝臓組織学的検査でも NASH の発症が確認され、次いで肝硬変、肝癌へと病態が進展することも確認された。血中遊離アミノ酸組成の変動も、ヒト NASH の進展経過と類似していると判断した。以上の結果から、これまでの NASH 病態モデルに比べ、極めて短期間で病態が進展し、予防法や治療法の基礎的検討に有用なモデルであると結論された。

本モデルを用い、DNA マイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現変動を実施した結果、46 遺伝子で発現変動が観察され、そのうち 14 遺伝子の発現量が 2 倍以上に増加していることを見出した。とくに、炎症に関わる遺伝子である Serum Amyloid A1 (SAA1) の発現量が 15 倍、Serum Amyloid A2 (SAA2) の発現量が 2.6 倍と大きく、かつ血中 SAA 濃度も正常マウスに比べて有意に上昇することを明らかにした。このことから、STAM マウスは明らかに炎症状態にあることを遺伝子発現や血中タンパク質量から証明した。

次いで、BCAA に着目し、NASH 発症に及ぼす BCAA 単独投与による効果を検証した。その結果、Leu および Ile 投与は血清生化学検査の結果から肝機能を改善すること、かつ肝臓組織学的検査にて肝脂肪化の抑制も認められた。以上の結果から、BCAA の中でも Leu および Ile は NASH の発症抑制に有効であることが期待された。このように Leu および Ile の投与は脂質代謝への好ましい影響が期待されるが、代謝的变化は不明のままであり、今後のさらなる検討が必要であると結論された。

本申請学位論文において、STAM マウスはヒト NASH に類似した NASH 病態モデル動物であることを解明した。このモデルを用い、今後、基礎データの蓄積や発症機序の解明といった基礎的研究に貢献できるものと期待される。加えて、臨床研究を含めた総合的な検討が必要であるものの、Leu および Ile が NASH の予防や治療に有用である可能性を提供した。

以上により、本申請論文は栄養学の更なる発展に十分に寄与するものであり、博士 (人間環境科学) の学位授与に値すると考える。