

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1580 号

Sodium 4-phenylbutyrate prevents murine dietary steatohepatitis caused by *trans*-fatty acid plus fructose

(トランス脂肪酸+フルクトース誘導脂肪性肝炎に対する 4 フェニル酪酸の抑制効果)

森永 真紀 (もりなが まき)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、ヒトの NASH の誘因とされるトランス脂肪酸およびフルクトースの投与によって、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) モデルを作成し、近年様々な疾患との関連が注目される小胞体ストレスの関与、さらに化学シャペロンの一つである 4-フェニル酪酸 (PBA) による治療効果について検証したものである。肥満モデルマウス (KK-A^yマウス) に、代表的なトランス脂肪酸であるエライジン酸を含む食餌を摂取させたところ、エライジン酸含有食単独では明らかな肝障害を惹起しなかったが、低用量のフルクトースを同時に加えると、著明な脂肪化、肝細胞アポトーシスが誘導されることを示した。この過程には小胞体ストレスの増加が関与しており、PBA による治療で脂肪化、肝細胞死の双方が抑制された。また初代培養肝細胞にエライジン酸を添加し培養したところ小胞体ストレスの増加を認めた。微量の t -BuOOH で酸化ストレス刺激を加えたところ、顕著に細胞死を起こした。これに対しても PBA による治療効果が認められた。トランス脂肪酸による肝脂肪化、肝細胞障害の報告はあるが、フルクトースの肝毒性に対する増強作用はこれまで知られておらず、肝細胞に対する直接作用は不明であった。ストレス応答性の亢進作用との観点からトランス脂肪酸の NASH 病態への関与を明らかにし、肝に存在する炎症細胞等の影響を排除し肝細胞への直接的な作用を示したという点で、本研究は評価できる。また有効な予防、治療法が不十分である NASH において、抗小胞体ストレス療法という新たな治療戦略の可能性を初めて明らかにした臨床的に意義ある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。