

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1817 号

The chemical chaperone 4-phenylbutyric acid prevents alcohol-induced liver injury in obese KK-A<sup>y</sup> mouse

(肥満 KK-A<sup>y</sup> マウスにおけるアルコール性肝障害に対する化学シャペロン 4 フェニル酪酸の抑制効果)

鈴木 麻衣子 (すずき まいこ)

博士 (医学)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、肥満・メタボリックシンドローム存在下でのアルコール性肝障害における小胞体 (ER) ストレスの役割に着目し、化学シャペロンである 4-フェニル酪酸 (4-phenyl butyric acid ; PBA) の効果をマウスモデルで検討したものである。アルコール性肝障害は近年増加傾向にあり、その薬物療法は確立されていない。また近年では肥満に伴うアルコール性肝障害が予後不良であることが明らかになっている。本研究では肥満糖尿病モデルである KK-A<sup>y</sup> マウスを用いてエタノールを慢性+単回大量投与 (binge) によりアルコール性肝障害モデルを作成し、PBA の効果と作用機序を検討した。実験結果から EtOH の慢性投与が ER ストレスの増大を誘導し、binge 後の脂肪酸分解の抑制、酸化ストレス増大および肝細胞アポトーシスを惹起することにより脂肪性肝炎が増悪したこと、PBA 投与による ER ストレスの抑制で binge 後の脂肪酸分解は改善し、酸化ストレスの抑制、肝細胞アポトーシスを抑制したことを示した。これらの結果は ER ストレスの増加は肥満患者におけるアルコール性肝障害の重要な発症進展プロセスであることを示し、ER ストレスを標的とした新たな治療戦略を初めて提示した、極めて大きな意義のある論文である。

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。