

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	岸田 祐美
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Effect of miglitol on the suppression of nonalcoholic steatohepatitis development and improvement of the gut environment in a rodent model (ミグリトール投与による NASH 発症の抑制と腸内環境の改善効果)			
論文審査担当者			
主査	教授	田妻 進	印
審査委員	教授	田中 信治	
審査委員	講師	今村 道雄	
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>腸内細菌は、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の発症に関与していると考えられている。これまでに、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害薬(<math>\alpha</math>-GI)の投与により、NASH発症が抑制された報告があるが、その機序には不明な部分が多い。<math>\alpha</math>-GIは、糖質吸収パターンを変化させることから、腸内細菌組成を変化させることが推定される。筆者らは、<math>\alpha</math>-GIのNASH発症抑制における腸内細菌叢を含めた腸内環境への影響を検討した。</p> <p>筆者らは、5-6週齢のオスのC57BL/6マウスを通常食(NCD)群、NASH誘導食である高脂肪高蔗糖食(HFHSD)群、HFHSDに<math>\alpha</math>-GIであるMiglitolを混合した(Miglitol)群の3群に分け、12週間後に解剖した。糖代謝について、生化学的に検討した。NASHの進展度については、組織学的、生化学的検査および遺伝子発現解析により検討した。腸内細菌については、次世代シーケンサーにより解析し、腸管通過時間や腸管炎症について評価した。</p> <p>NCD群と比較して、HFHSD群およびMiglitol群では、体重増加を認めたが、両群で体重差を認めなかった。Miglitol群は、HFHSD群と比較して空腹時血糖値およびインスリン抵抗性の指標であるHomeostasis model assessment insulin resistance(HOMA-R)上昇の抑制を認めた。肝臓のHE染色においては、Miglitol群は、HFHSD群と比較して脂肪滴の蓄積、炎症細胞浸潤、肝細胞の風船様腫大といったNASH進展の抑制を認め、生化学的検査においても肝トリグリセリド値および血中ALT上昇の抑制を認めた。RT-PCRにおいても、Miglitol群は、HFHSD群と比較して炎症性サイトカインであるTumor necrosis factor-<math>\alpha</math>およびIL-18発現上昇の抑制を認めた。NASHの進展に伴う線維化についても、Miglitol群は、HFHSD群と比較してSirius red・<math>\alpha</math>-SMA染色における陽性部分増加の抑制を認めた。また、肝臓でのToll-like receptor 4(TLR4)とその共受容体であるCD14の発現は、Miglitol群において、HFHSD群と比較して上昇が抑制された。さらにそのリガンドであるエンドトキシンのlipopolysaccharide(LPS)と、LPSをCD14へ輸送</p>			

する LPS binding protein(LBP)の門脈血中濃度についても、Miglitol 群は、HFHSD 群と比較し上昇が抑制された。以上より、HFHSD による肝臓での炎症抑制には腸管から門脈を介した LPS の流入と TLR4 シグナルの抑制が関与していることが示唆された。

腸管においては、腸管分泌蛋白である Glucagon-like peptide-1(GLP-1)の分泌は、NCD 群や HFHSD 群と比較して Miglitol 群で増加を認めた。腸管通過時間は、HFHSD 群と比較し Miglitol 群で短縮を認めた。炎症については、組織学的に Miglitol 群では、HFHSD 群と比較し早期炎症性変化が抑制され、RT-PCR においても Miglitol 群では、HFHSD 群と比較し IL-18・IL-6 の発現上昇は抑制された。腸内細菌組成については、門レベルの解析では、NCD 群と比較して、HFHSD 群および Miglitol 群は、*Bacteroidetes/Firmicutes* 比の低下傾向を認めたが、両群に差を認めなかった。*Actinobacteria* 門は、NCD 群と比較して、HFHSD 群および Miglitol 群で増加し、HFHSD 群と比較して、Miglitol 群で減少を認めた。更に科レベルで解析したところ、肝トリグリセリドとの関連の報告のある *Actinobacteria* 門 *Coriobacteriaceae* 科は、NCD 群と比較して、HFHSD 群および Miglitol 群で増加し、HFHSD 群と比較して、Miglitol 群で減少を認め、腸管炎症との関連の報告のある *Firmicutes* 門 *Erysipelotrichaceae* 科も、NCD 群と比較して、HFHSD 群および Miglitol 群で増加し、HFHSD 群と比較して、Miglitol 群で減少を認めた。

筆者らは、Miglitol 投与により、腸内細菌叢を含めた腸内環境の変化を認め、これが門脈から肝臓へ流入するエンドトキシンや GLP-1 量の変化を介して、NASH 発症抑制に関与している可能性があることを示した。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	岸田 祐美
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Effect of miglitol on the suppression of nonalcoholic steatohepatitis development and improvement of the gut environment in a rodent model (ミグリトール投与による NASH 発症の抑制と腸内環境の改善効果)			
最終試験担当者			
主査	教授	田妻 進	印
審査委員	教授	田中 信治	
審査委員	講師	今村 道雄	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判定		合格	
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成29年5月8日の第69回広島大学研究科発表会（医学）及び平成29年5月2日の本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. NASH 誘導食の組成特徴と実験的利点</li> <li>2. 脂質代謝機構と NASH 誘導食による肝内トリグリセリド蓄積機序</li> <li>3. NASH と大腸炎症の病因病態関連</li> <li>4. 実験的 NASH への Miglitol 投与の用量妥当性とその臨床応用の可能性</li> <li>5. 腸管炎症や NASH への影響における Miglitol と他の <math>\alpha</math>-GI の差異</li> </ol> <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			