

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	小林 知貴
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1、2 項該当		
論文題目 Periostin antisense oligonucleotide prevents hepatic steatosis and fibrosis in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis (非アルコール性脂肪肝炎マウスモデルにおいて、ペリオスチンアンチセンス核酸は肝脂肪化と線維化を抑制する)			
論文審査担当者			
主査	教授	茶山 一彰	印
審査委員	教授	浅野 知一郎	
審査委員	講師	今村 道雄	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>アルコール性脂肪肝炎（NASH）は、飲酒歴がないにも関わらず脂肪肝から肝炎や肝硬変・肝臓癌へ進行する病態で、その患者数は世界的に増加傾向であり社会的な問題となっている。現在のところ、NASH に対して生活習慣の改善以外に確立された薬物療法はなく、治療薬の開発が切望されている。ペリオスチンは、約 90kDa の細胞外マトリックス蛋白質の 1 つで骨芽細胞株に発現する遺伝子として同定され、現在では組織のリモデリングや線維化に関与していることが報告されている。</p> <p>総合診療医学研究室の先行研究において、ペリオスチンが肝臓において線維化を促進する中心的な分子であることを明らかにした。さらにペリオスチンは肝脂肪化に関与することも報告されていることから、申請者は肝臓において線維化と脂肪化の両方に関与するペリオスチンが、NASH に対する有望な治療ターゲットであると考え、臨床応用を目的に新たな創薬手法として注目を集めている核酸医薬であるアンチセンス核酸（ASO）を用いて、ペリオスチン ASO の NASH モデルマウスにおける肝脂肪化および線維化の抑制効果検討を行った。8 週齢の雄性 C57BL/6J マウスを、標準食を与えたコントロール群（n=5）、NASH モデルとしてコリン欠乏高脂肪食飼料（CDAHFD）を与えた群（n=5）、CDAHFD と同時にペリオスチン ASO（100mg/kg）を週 1 回腹腔内に投与した群（n=5）の 3 群にランダムに割り付け、4 週間後に肝臓における脂肪化および線維化の組織学的な評価と関連分子の評価を行った。CDAHFD 投与群では、コントロール群と比較して肝臓におけるペリオスチン発現が有意に上昇しており、組織学的に著明な大滴性の脂肪沈着と肝線維化を認めた。</p> <p>一方、CDAHFD 負荷にペリオスチン ASO 同時投与を行うと、有意にペリオスチンの発現が抑制され、組織学的に肝脂肪化と線維化の抑制を認めた。CDAHFD 投与群では脂肪酸 beta 酸化に関与する核内受容体 PPARalpha の発現が有意に低下していたが、ペリオスチン ASO の投与により PPARalpha とその下流遺伝子の発現が誘導された。脂肪酸 beta 酸化の指標となる血清 beta ヒドロキシ酪酸の上昇も認め、ペリオスチン抑制に伴い脂肪酸酸化が亢進したことが示唆された。さらに、遊離脂肪酸の取り込みに関与する CD36 や FATP の発現低下や中性脂肪の排泄に関与する MTTP の増加を認めた。肝線維化の指標となる、αSMA や 1 型コラーゲン、炎症性マーカーの発現は、CDAHFD 投与群において上昇を認めたが、ペリオスチン ASO を投与した群で有意に低下していた。また、肝線維化の指標となる beta ヒドロキシプロリンもペリオスチン ASO の同時投与で低下を認めた。</p> <p>続いて申請者は、ペリオスチンのヒト肝細胞への直接作用と作用機序を評価する目的で、不死化ヒト肝細胞株（Hc3716）に遺伝子組み換えペリオスチンを添加し、肝細胞脂肪化の評価とその関連分子を解析した。Hc3716 に遺伝子組み換えペリオスチンを添加すると、非添加群と比較して PPARalpha とその下流遺伝子の発現低下と肝細胞への脂肪蓄積の増加を認めた。</p> <p>以上の結果から、本論文は、ペリオスチン ASO が NASH モデルマウスにおいて肝脂肪化お</p>			

よび線維化を有意に抑制することを明らかにした。またヒト肝細胞においても有効性が確認されており、今後の臨床応用への可能性が示された。このことは、NASH の病態の解明と現在有効な治療薬のない NASH の新たな治療戦略の 1 つとして貢献するところが大きい。

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