

学位論文審査結果の要旨

令和 6 年 2 月 17 日

学位論文題目：非アルコール性脂肪性肝疾患の病態進展によるシトクロム P450 分子種発現に関する研究

学位申請者 川嶋 梓

審査委員 主査 樋口 敏幸



副査 井上 俊夫



副査 瀧沢 裕輔



非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、単純性脂肪肝である非アルコール性脂肪肝 (NAFL) と肝硬変や肝臓癌に進展することもある非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に大別される。NAFLD 罹患者はメタボリックシンドローム関連疾患の医薬品を併用する 경우가多く、「薬物治療の最適化」を図るためには NAFL/NASH における薬物代謝能の変化を考慮する必要がある。本研究では、薬物代謝酵素シトクロム P450 (CYP) の発現/活性が、NAFLD の病期 (病態進行度) に影響を受けるのか、特に肝疾患症状が顕在化する前 (未病段階) の単純性脂肪肝の段階から影響を受けるのかに着目して高脂肪食 (HFD) 摂餌誘発 NAFL モデルおよびメチオニン・コリン欠乏食 (MCDD) 摂餌誘発 NASH モデルラットを同時に作製し、これらのモデルにおける薬物代謝酵素 CYP 分子種発現/活性変動を比較検討している。

その結果、既報よりも比較的短期間 (4 週間) HFD 摂餌により NAFL (単純性脂肪肝)、MCDD 摂餌により NASH (脂肪肝炎) モデルを同時作製に成功した。正常肝、NAFL および NASH モデルにおける CYP 分子種の発現を比較した結果、CYP2B1、2C6、2C11、2D1、2D2、2E1 および 3A1 の発現は、正常肝に比べて NAFL で変化せず、NASH において有意に低下したのに対して、CYP1A1 および 4A1 の発現は正常肝に比べて NASH モデルにおいて有意に誘導された。注目すべきこととして、本研究において CYP1A2 発現/活性が NAFL モデルにおいて正常肝に比べて有意に上昇し、NASH モデルにおいては逆に正常肝よりも有意に低下することが初めて明らかとなった。このことは CYP1A2 依存性の薬物代謝能が NAFLD の病期 (病態進行度) によって大きく変動する可能性があることを示唆している。この NAFL および NASH における CYP1A2 発現の反転変動は、ラット初代培養肝細胞に脂肪酸負荷することにより作製された NAFL 様および NASH 様細胞においても再現されることを実証した。

これらの CYP 分子種の発現変動がヒトでも同様であると仮定すると、本研究で得られた知見は NAFLD 病期 (病態進行度) と薬物療法における薬物体内動態変動を考慮するうえで重要な基礎的データになり得るとともに、本論文は NAFLD の病期進展による各 CYP 分子種の発現変動を考慮した「薬物治療の最適化」を図る必要性を提唱するものである。

以上より、本論文は本学の博士論文としての評価に値するものと認定した。