

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 本橋 雄  
 学位 博士 ( 農学 )  
 学位記番号 新大院博 ( 農 ) 第 181 号  
 学位授与の日付 平成 30 年 3 月 23 日  
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
 博士論文名 肥満 2 型糖尿病モデル SDT fatty ラットを用いた非アルコール性脂肪肝炎  
 および糖尿病黄斑浮腫に関する解析

論文審査委員 主査 教授・山田 宜永  
 副査 教授・高田 良三  
 副査 教授・中野 優  
 副査 准教授・杉山 稔恵  
 副査 所長・新村 末雄 ( 放送大学新潟学習センター )  
 副査 主席研究員・太田 毅 ( 日本たばこ産業株式会社 )

博士論文の要旨

長期にわたる糖脂質代謝異常は、肝臓において非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) あるいは非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) を発症する。特に NASH は発症すると肝硬変、肝癌へと進行し生命予後の悪い疾患である。また網膜では、糖尿病性合併症の一つである糖尿病黄斑浮腫 (DME) を発症し、重篤な視力障害を引き起こす。NASH および DME は、世界中に数千万人規模の患者が存在するとされるが、NASH には承認された治療薬が存在せず、DME についても既存の治療では完治しない患者も多いため、両疾患ともにアンメットメディカルニーズの非常に高い疾患として知られる。従って、新たな治療法の開発に対する期待は高いが、現状、人と類似したモデル動物は両疾患ともにあまり存在しないため、新規モデル動物に関する知見が待ち望まれている。

糖尿病モデル動物として知られる雌性 SDT fatty ラットは、本論文においても肥満、高血糖、高脂血症を呈した。また血中 AST・ALT 値、肝臓中トリグリセリド (TG) 含量および遊離脂肪酸含量の増加も認められ、肝障害が示唆された。そこで肝切片を HE 染色およびシリウスレッド染色をした結果、重度な空胞化、脂肪化、ballooning 様変化、炎症細胞の浸潤および線維化が観察された。遺伝子解析においても脂質合成関連遺伝子 (SREBP-1c、FAS、ACC) の増加、肝臓からのリポタンパク質分泌に関与する MTP の発現の低下、線維化関連遺伝子 ( $\alpha$ -SMA、1 型コラーゲン) の増加傾向が観察され、多角的に雌性 SDT fatty ラットが NASH 様の病態を発症することが明らかとなった。

明確な脂肪肝が認められない病態発症前の 6 週齢から、雌性 SDT fatty ラットに脂質異常治療薬フェノフィブラート 30、100 mg/kg を 6 週間反復投与した結果、血糖値、HbA1c 値、血中 AST・ALT 値の低下あるいは低下傾向が観察された。血中脂質の低下は観察されなかったが、肝臓中脂質含量が低下し、組織学的検査においては脂肪肝の改善が認められ、病態発症初期からの投与が効果的であることが示された。

NASH 治療薬としての可能性が期待される糖尿病治療薬ピオグリタゾン 3、10 mg/kg を、病態発症後の 16 週齢から 16 週間反復投与した結果、投与 4 週後より血中 TG 値が低下したが、血糖値や血中インスリン値等に対する改善作用は認められなかった。病理組織学的検査において、SDT fatty ラットの肝臓では、肝細胞の脂肪化および肥大、線維化が認められたが、ピオグリタゾン投与によりそれらの変化は抑制されなかった。膝疲弊により血中インスリン値が低下し、インスリン分泌不全を特徴とする NASH 患者では、ピオグリタゾンは十分な効果を発揮できない可能性が示唆された。

雌性に比較し早期から高血糖を呈する雄性の SDT fatty ラットを用いて、網膜硝子体を中心に検討を実施した結果、16 週齢において高血糖、硝子体液中 VEGF 濃度の増加、網膜血管透過性の亢進および網膜肥厚、特に内境界膜から外顆粒層間における肥厚等の DME に特徴的な所見が観察された。病態発症前の 4 週齢から糖脂質代謝改善薬であるピオグリタゾンおよびフロリジン投与し、血糖値をコントロールした結果、網膜肥厚が抑制された。さらにピオグリタゾンはフロリジンよりも血糖降下作用が強く、血糖値をほぼ正常化させたが、網膜肥厚に対する抑制効果はフロリジンに比して弱かった。これはピオグリタゾンの副作用として知られる浮腫が改善効果を減弱させたものと推測される。これらの変化は DME 患者においても報告されており、SDT fatty ラットは薬効および副作用面ともに、ヒトと類似の特徴を示す優れた動物モデルあることが明らかとなった。

以上より、雌性 SDT fatty ラットは新規の NAFLD/NASH モデルとして、また、雄性 SDT fatty ラットは新規の糖尿病黄斑浮腫モデルとしての特徴を有し、病態解明と新規の薬剤開発に大変有用な動物モデルであることが明らかとなった。

#### 審査結果の要旨

本研究は、血液生化学パラメータ、遺伝子解析、病理組織学的検査を利用して、病態の特徴を明確にするとともに、低分子阻害剤を用いた有効性と安全性に関する詳細な検討を行い、雌性 SDT fatty ラットは新規 NAFLD/NASH モデルとして、雄性 SDT fatty ラットは新規 DME モデルとして、大変有益であることを明らかにした。

これらの研究成果は、アンメットメディカルニーズの高い NAFLD/NASH および DME 両疾患において、本動物モデルが新規治療法の開発に大変有用であることを示し、人類の健康福祉に寄与する重要な学術的知見を提供している。

本研究の内容は、いずれもレフリースシステムの確立された学術雑誌に 6 件掲載されており、学術的価値が非常に高いと評価された。

よって、本論文は博士（農学）の博士論文として十分であると認定した。