

# The protective effect of fish oil lipid emulsions on intestinal failure-associated liver disease in a rat model of short-bowel syndrome

|          |   |
|----------|---|
| 著者       | 町頭 成郎   |
| ファイル(説明) | 最終試験結果の要旨<br>論文審査の要旨  |
| 別言語のタイトル | 短腸症候群モデルラットにおける腸管不全合併肝障害に対する魚油由来脂肪乳剤の保護効果   |
| 学位授与番号   | 17701甲総研第515号   |
| URL      | <a href="http://hdl.handle.net/10232/00030751">http://hdl.handle.net/10232/00030751</a> |

## 最終試験の結果の要旨

|      |           |       |         |
|------|-----------|-------|---------|
| 報告番号 | 総研第 515 号 | 学位申請者 | 町頭 成郎   |
| 審査委員 | 主査        | 河野 嘉文 | 学位      |
|      | 副査        | 橋口 照人 | 副査      |
|      | 副査        | 前村 公成 | 副査      |
|      |           |       | 博士 (医学) |
|      |           |       | 堀内 正久   |
|      |           |       | 橋元 慎一   |

主査および副査の5名は、令和元年6月5日、学位申請者 町頭 成郎 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

(質問1) 実験の中で inflammation score を測定しているが、組織学的に Kupffer 細胞は観察したか。観察したとしたらどのような所見であったか。

(回答) inflammation の評価としてリンパ球浸潤等の評価は行っているが、今回の実験では Kupffer 細胞の評価は行っていない。IFALD の発症において、肝臓における Kupffer 細胞の活性化が関連するといわれており今後の評価項目として検討したい。

(質問2) 今後の実験で、マクロファージを特異的に染色する、あるいは別の方法で評価するような研究を計画しているか。

(回答) 今回は IFALD 発症のメカニズム解明まで研究が及んでいない。今後マクロファージの特異染色等を加えることも検討したい。

(質問3) 脂肪性肝炎、steatosis のときに炎症が起こるが、マクロファージのどのレセプターを介して炎症が惹起されたのか。つまり IL-6 や TNF- $\alpha$  のカスケードの上流にあたるどの部分の関与が最も考えられるか？オレイン酸やリノレン酸が Toll-like receptor と密接に関係しているのではないか。

(回答) NAFLD の発症に TNF- $\alpha$  が関与しているとする報告は多く認める。NAFLD 型 IFALD でも同様の機序が作用している可能性はあり、今後詳細なメカニズムの検討を行いたい。

(質問4) 考察のなかで、魚油脂肪乳剤が血小板凝集抑制を起こすとあるが、どのような機序と考えられるか。

(回答) 血小板凝集作用には EPA が関与しており、魚油脂肪乳剤の副作用で出血の報告もある。

(質問5) 魚油脂肪乳剤と脳組織重量の関連はあるのか。

(回答) 動物実験で発達時期に魚油脂肪乳剤の単剤投与を行った群が、コントロール群より脳重量の低値を認める報告があった。神経細胞の髄鞘形成が抑制される可能性が考えられる。

(質問6) 形態学的な 80%小腸切除では機能的にどの程度の障害が起こり得るのか。

(回答) 機能的にどの程度の障害が起こるかは検討していないため不明である。腸管切除に伴う腸管自体の炎症もあるため、かなり低下していると考えられるが本実験では評価が出来ていない。

(質問7) 80%小腸切除ではシトルリンは測定をしているか。

(回答) 今回の実験で血中シトルリン測定は行っておらず、今後の検討課題としたい。

(質問8) 血清ビリルビンは 0 であるが、実測値として表示すべきではないのではないか。検出限界以下と表記して統計学的に処理を行う方法もあるが、どう考えているか。

(回答) 今回の論文作成の際にはそのことは検討しておらず、今後の論文作成の際の参考としたい。

## 最終試験の結果の要旨

(質問 9) 今回のラットモデルでは結果的に胆汁うっ滞型を認めなかったが、どうすれば胆汁うっ滞型モデルになると予想されるか？より若い週数のラットを用いれば作成されるのか？他にどのような動物モデルがあるのか。

(回答) 実臨床では新生児・乳児期に胆汁うっ滞を認めるため、より若週齢ラットを用いることで胆汁うっ滞型 IFALD モデルラットを作成できる可能性はある。ただ実際には作成するためには克服すべき課題も多い。文献的にはミニブタや大豆油脂質の経口投与による胆汁うっ滞モデルの報告がある。

(質問 10) このモデルの生存率はどれくらいなのか。

(回答) 5 割強程度である。

(質問 11) このモデルにおける脂質以外の代謝系について。例えば糖代謝はどのようになっていると予想されるか。

(回答) NAFLD の肝脂肪化にはインスリン抵抗性等の糖代謝も影響を与えている。今回、糖代謝は評価していないが、腸管にも強く炎症が生じていることを踏まえると糖代謝異常が伴っている可能性はあると考える。

(質問 12) 一般的に、経静脈栄養を離脱して経口摂取を行った場合、IFALD は改善するのか。IFALD に伴う肝脂肪変性、肝障害の予後は一般的にどのようなものか。

(回答) 臨床的には IFALD 発症、進行予防には経腸栄養が望ましいと思うが、IFALD の改善という意味では肝障害の程度にもよると考える。肝線維化を来たしているような IFALD の改善は難しいと思われる。

(質問 13) 今回の実験モデルは急性期を想定したものか、あるいは慢性期を想定したものか。

(回答) ラットの 2 週間はヒトの約 1 年半に相当し、長期的な TPN 管理に伴う IFALD 発症を想定して実験期間を定めた。

(質問 14) 実臨床では NASH の問題として、線維化や Ballooning が問題になってくる。今回のモデルで 14 日間を超えて長期で観察した場合、そのような問題が出てくるか。

(回答) 更に長期の観察期間を設けることで線維化や Ballooning が観察できる可能性はあるが、2 週間を超えて管理を継続するのは生存率等を考えると現状では色々な課題があると考えている。

(質問 15) 生存率 50% とあるが、各群で差はなかったのか。特に脂肪乳剤の違いによって、生存率に違いが出てこないのか。

(回答) 今回は脂肪乳剤の違いによる各群の生存率の差は検討していない。実験ラットは術後早期に死亡するケースが多く、生存率には脂肪乳剤以外の因子が影響している可能性が高いため判断は難しいが、印象としては脂肪乳剤の違いによる生存率の差はない印象を持っている。

(質問 16) 実際に  $\omega$  6 系脂肪酸が多くて脂肪肝を促進しているのか、 $\omega$  3 系脂肪酸が多くて脂肪肝を抑制しているのか。

(回答) 基本的にはどちらか一方の作用ということではなく、両方の作用が総合的に働いた結果と考えている。

(質問 17) 短腸症候群と腸管運動障害で比較するとどのような違いが出ると予想されるか。

(回答) 今回は短腸モデルのみでの検討であり腸管運動障害モデルでの検討は行っていないが、実臨床的には腸管運動障害の症例の方が治療に難渋することが多いため、今後そのようなモデルを用いた実験も計画したいと考えている。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。