

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 273 号	学位申請者	有馬 志穂
審査委員	主査	大石 元	学位 博士 (医学)
	副査	堀内 正久	副査 西尾 善彦
	副査	谷本 昭英	副査 山本 裕之
<p>主査および副査の5名は、平成24年12月27日、学位申請者 有馬 志穂 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。</p> <p>質問1) NASHにおける病理組織学的特徴。特に炎症細胞浸潤に関して、ウイルス性肝炎との違いについて。 (回答) NASH は、病理学的には肝小葉中心性に単核球の炎症細胞浸潤を認め、好中球浸潤も認める点がウイルス性肝炎と異なる点である。</p> <p>質問2) CDAA について MCD との違いは何か？ (回答) CDAA 食はコリンのみ欠乏、MCD はコリンとメチオニンが欠乏している。</p> <p>質問3) CDAA 食で肝臓での TG 蓄積が増加する機序はわかったが、血清 TG が上昇する機序は？ (回答) コリン欠乏により、肝内の中性脂肪が増加し、それに伴って、肝内及び血清中の遊離脂肪酸が増加することと、血清中の中性脂肪も増加したのではないかと考えた。</p> <p>質問4) コリンの代謝産物が動脈硬化を促進するという報告があるが、本実験とは逆ではないか？ 今回の実験系で動脈硬化はどうだったか。 (回答) 臨床のデータでコリンを投与することで脂肪肝が改善したとする報告がある。今回の実験系で動脈硬化については検討していない。</p> <p>質問5) α-SMA の免疫染色は？ (回答) 今回は検討していない。</p> <p>質問6) SHR の責任遺伝子は明らかになっているのか？ (回答) いくつかの候補遺伝子座が報告されているが、同定はされていない。</p> <p>質問7) インスリン抵抗性について、HOMA-R 以外、たとえば骨格筋で検討したか。インスリン欠乏ではないか？ (回答) インスリン抵抗性については HOMA-R のみの評価であり、インスリン欠乏による HOMA-R の差も考慮すべきであり、骨格筋での検討や負荷試験などでもインスリン抵抗性を評価する方が望ましいと考える。</p> <p>質問8) 酸化ストレスについて、HO-1 と IL-10 の乖離についてどう考えるか。HO-1 は血中ビリルビンを反映するのか？他の防御系の酸化ストレスマーカー測定はしたか？ (回答) HO-1 と IL-10 は必ずしもパラレルに変動する分子ではないので、HO-1 と IL-10 は乖離する可能性はあると考える。HO-1 の発現低下は SHR 自体の状態を反映し、高塩分の有無にかかわらず SHR では酸化ストレスが亢進し、HO-1 は低下していたと考えた。一方、低塩分群では CDAA 食による肝炎に対して IL-10 の発現亢進を介して、抑制機構が働いているが、高塩分群では肝炎抑制のための IL-10 発現亢進が抑制されていたと考えた。しかし、これらは推測であり、十分なデータはない。なお、HO はヘムをビリベルジンなどに変換し、ビリベルジンはビリルビンに還元されことから、HO-1 とビリルビンは密接に関連するが、HO-1 はビリルビン値を反映しない。防御系に関しては</p>			

GSSG/GSH を測定したが有意な結果は得られなかった。

質問 9) 摂餌量について。高塩分食群で体重が減少しているが、摂餌量が少ないのでは？

(回答) ラットの 1 日平均摂餌量は 30g と報告されていたので、摂餌量は 1 日 30g に制限し、摂取カロリーに差が生じないようにした。高塩分食群で体重が減少したのは高血圧による交感神経系の亢進などが原因と考えた。

質問 10) 飲水量は測定しているか。

(回答) 自由飲水としており、飲水量は測定していない。

質問 11) 肝線維化について。アザン染色でコントロール食と CDAA 食で肝線維化にあまり差がないように見えるがその理由は？ 高塩分食のみでは肝線維化は起こらないか？

(回答) 今回のモデルでは CDAA 投与による肝線維化は予測よりも軽微であったが、投与期間が短かったのが一因と考えられ、長期投与により肝線維化の程度の差は顕著になると推測する。高塩分食のみで肝線維化が起こるかは検討していない。

質問 12) コリンの投与、もしくは降圧で肝線維化は改善するのか？

(回答) CDAA 食を通常食に変更すると脂肪肝は劇的に改善し、肝線維化進行も抑制するが、肝線維化が進行した後のコリン投与が肝線維化改善に有効かは不明である。降圧薬投与での肝線維化改善効果は検討中であり、データはないが、ACE 阻害剤や ARB の肝線維化改善効果は既に報告されている。

質問 13) 塩素の影響はないのか？塩素の影響を検討するならどのような実験系がいいか？

(回答) 塩素の影響に関しては、検討していない。リチウムクロライドなどを用いた実験系が考えられる。

質問 14) 他臓器の線維化や重量などは測定していないか？

(回答) 今回は検討していない。

質問 15) 降圧薬としてカルシウムブロッカーを選択した理由。

(回答) ARB や ACE 阻害剤などは直接的な抗線維化作用があることが報告されているため、直接的な抗線維化作用の報告がなく、確実な降圧効果の得られるカルシウムブロッカーを選択した。

質問 16) 臨床において NASH における治療介入のタイミング、SS と NASH を判断するマーカーはないのか？

(回答) 合併する生活習慣病に対する薬物療法や運動と食事指導による生活習慣改善の指導は、SS、NASH のどの病期でも治療介入の適応がある。NASH に対する特異的な治療法はないが、NASH で肝線維化が進行していると予測される場合は、抗酸化剤や肝保護剤を用いた薬物療法や生活習慣病改善を目的とした治療をより積極的に行う。SS と NASH の鑑別には肝生検が必要であるが、鑑別に有用な血清マーカーやスコアリングシステムがいくつか報告されている。

質問 17) 高塩分食から普通塩分食に戻すと線維化は改善するのか？

(回答) 検討はしていないが、原因が除かれれば、肝の修復機能が働き、肝線維化は改善する可能性がある。

質問 18) SHR を選択した理由。

(回答) 塩分濃度で血圧が調整できる SHR を選択した。高血圧モデルとして Dahl ラットも検討したが、十分な結果が得られなかった。

質問 19) 通常 SHR だと自然に収縮期血圧が 200mmHg になるが、本実験では 150mmHg 程度までしか上昇していない。その理由は？

(回答) 血圧測定計の問題で、血圧が低めに出た可能性を考えている。

質問 20) 肝での RAS は測定したか？

(回答) 肝での RAS は測定していない。

質問 21) アムロジピン投与モデルで酸化ストレスマーカーは検討したか？

(回答) 今回は検討していない。

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。