

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 366 号	学位申請者	小菌 雅哉
審査委員	主査	堀内 正久	学位
	副査	夏越 祥次	副査
	副査	大石 充	副査
			博士 (医学)
			西尾 善彦
			門野 潤

主査および副査の5名は、平成28年2月17日、学位申請者 小菌雅哉 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) 降圧剤の何が血清 IL-6 を低下させ、血清 IL-10 を上昇させたのか。

(回答) 降圧剤による血圧低下により Treg 数が回復し、Treg から分泌される血清 IL-10 濃度が増加し、炎症性サイトカインである IL-6 の増加を抑制したのと考えているが、血圧と Treg を繋ぐ機序は明らかではない。

質問2) 降圧剤による効果は IL-10 が誘因となって起こった変化であるのか。

(回答) IL-10 が誘因の一つであった可能性を考えている。

質問3) 脂肪肝炎による CD68 陽性細胞の変化は全身性の反応の一部であるのか、それとも肝臓のみに発生したものか？

(回答) 今回の実験では肝臓のみ評価している。全身性の反応の一部である可能性が高いと考えている。

質問4) 臨床的には降圧剤の種類でインスリン抵抗性の改善に差がある。インスリン抵抗性は、降圧剤によるものかそれとも血圧を下げたことで起こったのか。

(回答) 異なる機序の降圧剤でインスリン抵抗性が改善したことから、血圧を下げたことによってインスリン抵抗性が改善したものと考えられる。

質問5) 今回の実験でみられたインスリン抵抗性は肝臓で起きているのか、それとも全身での効果が肝臓に表れているか。

(回答) 今回の実験の結果や、肝臓におけるインスリンシグナルの結果からインスリン抵抗性は肝臓で起きていると考えている。肝臓以外の臓器でもインスリン抵抗性が誘導されている可能性はある。

質問6) 高血圧による脂肪肝炎の実験で、最初は何がきっかけで病態を悪化させたか。

(回答) 詳細な機序は不明であるが、脂肪肝炎に高血圧が加わることで炎症性サイトカインである IL-6 が増加し、病態を悪化させたものと考えた。

質問7) IL-6 と CDAA の間に解離があるようにみえるが、血清 IL-6 と血圧で相関はあったのか。

(回答) 血清 IL-6 と収縮期血圧の間には有意な相関を認めなかったが、その傾向はあった。

質問8) 今回の実験で脂肪肝炎の一番の原因は高塩分 (高血圧) であると考えているのか。

(回答) 今回の脂肪肝炎の増悪の一番の原因は高塩分による高血圧であると考えている。

質問9) 脂肪肝炎の病態と CRP との相関はあるのか。

(回答) CRP は NAFLD の中で特に脂肪肝炎で高値となることが報告されており、脂肪肝炎の肝線維化と CRP が相関した報告がある。

質問10) NAFLD 以外の肝炎でも血清 IL-6 は上昇するのか。IL-6 上昇があれば NAFLD と診断していいのか。

(回答) C 型慢性肝炎の患者でも血清 IL-6 の上昇が報告されている。血清 IL-6 は急性期反応の一要素であり、NAFLD に特異的な診断マーカーではない。

## 最終試験の結果の要旨

質問 1 1) NAFLD を診断するバイオマーカーはあるのか。

(回答) NAFLD は、飲酒歴がない、もしくは少量飲酒者で、画像的に脂肪肝を認めた場合に診断される。NAFLD を診断するバイオマーカーはない。NAFLD の中で単純性脂肪肝と NASH を判別する有用な血清マーカーはいくつか報告されているが、確定診断には肝生検が必要である。

質問 1 2) 実験でみている肝臓のマクロファージは、M1 または M2 のどちらであるか。

(回答) M1 マクロファージと考えている。

質問 1 3) 脾臓の Treg が影響して、インスリン抵抗性に影響を与えていると考えて良いか。

(回答) 今回の実験の FACS で有意差が出なかったこと、他の臓器で Treg を測定していないため断言できないが、脾臓 Treg がインスリン抵抗性に影響を与えていた可能性があると考えている。

質問 1 4) ヒドララジン投与で血清 IL-6 が低下した機序は血圧が低下したことで良いのか？

(回答) 血圧低下によって IL-6 が低下したと考えている。

質問 1 5) 脾臓の Treg が肝臓で病態を形成している可能性は？

(回答) 脾臓の Treg が直接肝臓に浸潤して病態を形成している可能性はあるが、脾臓の Treg で産生された IL-10 が、門脈を介して肝臓の病態に影響を与えたと考えている。

質問 1 6) 脳や腎臓・膵臓で strain vessel が高血圧の作用に寄与していると報告されているが、肝臓や脾臓に血圧の影響をうける血管構造があるのか？

(回答) 肝臓や脾臓にも血圧の影響を受ける血管構造があると言われており、血圧が肝臓や脾臓に直接影響した可能性がある。一方、高血圧が肝臓や脾臓以外の臓器からのサイトカイン産生やインスリン抵抗性の変化を介して、肝臓の病態に影響した可能性も考えられる。

質問 1 7) 脾細胞の FACS でヒドララジン群がない理由は？

(回答) 解剖後少なくとも 24 時間以内に FACS を行うために、解析数を制限したことが理由である。

質問 1 8) 鹿児島島の肝臓の原因のデータを提示していたが、全国のデータでも同じ傾向であるのか？

(回答) 全国のデータを集計した犬山コホート研究でも同様の傾向が示されている。

質問 1 9) CDAA モデルでの肝臓の脂肪の蓄積について、肝臓での脂質の合成や分解はどのような機序になっているか？

(回答) 正常の肝臓では脂肪組織の遊離脂肪酸 (FFA) や、腸管で吸収された FFA を、グリセロール 3-リン酸にエステル結合させ、中性脂肪を合成する。また、合成した中性脂肪を、コレステロールと共に、VLDL を合成し、血中に分泌するが、CDAA 食投与時は VLDL の血中への分泌が障害されている。

質問 2 0) 実験で使用した高塩分 8% は、ヒトでどれくらいの量になるか。

(回答) ヒトの場合、1 日塩分摂取量が約 170 g に相当する。

質問 2 1) NaCl によって血圧が上昇する理由は？

(回答) 高塩分により交感神経機能の増大やレニン・アンジオテンシン系が亢進し、心収縮力の増加・末梢血管抵抗の増加により、血圧が上昇すると考えられている。

質問 2 2) 実験における飲水量や摂取量はどうかであったか。

(回答) 自由飲水であり、飲水量は測定していない。食事については 6 週までは摂取量を測定可能であったが、高塩分が負荷される 7 週以降は、尿量の増加により測定が困難であった。

質問 2 3) 5 群比較のデータで血清 ALT に変化がなく、ALP が動いた理由としてどのように考えているか。

(回答) ALT は肝障害のスクリーニングに有用であるが、動物実験では必ずしも ALT が肝障害度を反映していないとの報告がある。今回の実験では ALP の方が、肝障害度を的確に反映したのではないかと考えている。

質問 2 4) データの表示でノンパラメトリックである箱ひげ図を使用し、統計でパラメトリックである tukey を使用した理由はなぜか。

(回答) データをわかりやすく表示するためにノンパラメトリックである箱ひげ図を使用した。ただ、統計においては等分散であったため、パラメトリックである tukey で統計処理を行った。

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。