

審 査 報 告 書

令和 3 年 9 月 6 日

薬学研究科長

福 島 昭 二 殿

論文審査委員会

主査 教授 屋山 勝俊

副査 教授 白川 晶一

副査 教授 久米 典昭



本学学位規則第8条の規定により論文審査の結果の要旨および学位の授与に関
し下記のとおり報告致します。

記

論文題目	非アルコール性脂肪肝炎とリポタンパク代謝制御機構の解明
氏 名	安田 大将

論文審査の結果の要旨

本論文は、代謝疾患のなかでも、頻度の高い脂肪肝炎と脂質異常症の発症機構に関するものである。脂肪肝および脂肪肝炎の動物実験モデルにおける新知見と、動脈硬化性疾患などの循環器疾患の発症と密接に関連する高 low-density lipoprotein (LDL)-コレステロール血症などのリポタンパク代謝および脂質代謝異常に関わる分子の新たな知見を見出した。

第 1 章では、脂肪肝および肝炎を呈する non-alcoholic steatohepatitis (NASH) における choline-deficient amino acid-defined high fat diet (CDAHFD) 負荷動物モデルの有用性について、ヒトとの類似性および血清脂質プロファイルと病態進展に関連する分子指標との相関性の点から検討した。その結果、従来の実験食餌供与モデルの欠点を改善した CDAHFD モデルにおいても、有意な低体重および血清脂質の低下などヒト NASH の臨床像とは大いに異なる点が存在し、血清脂質と non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/NASH の病態進展には有意な相関性が複数存在することを明らかにした。これらの結果は、今後の動物モデルを用いた脂肪肝炎の研究において、体重と血清脂質値の変動に加えて病態進展に関連する分子指標との相関性についても検討することの重要性を明示した。しかしながら、脂肪肝炎に特異的な検査、診断あるいは治療法は現在までに確立されておらず、それらに有用な候補分子が明らかにされつつあるが、臨床応用に至るには未だ病態に対する知見が乏しいのが現状である。脂肪肝炎の発症機構の解明にはヒトにおける病態を忠実に反映する動物モデルを用いた検討が必要であり、本研究の成果を含めた各々の動物モデルの特性を明らかにし、ヒトと実験動物との病態の相違点を最小限に留めたモデルを用いた検討が今後重要であると考えられた。

第 2 章では、リポタンパクおよびコレステロール代謝における肝細胞の多機能プロテアーゼ N-arginine dibasic convertase (NRDC) の役割について検討した。その結果、肝細胞の NRDC は LDL 受容体の発現抑制、microsomal triglyceride transfer protein (MTP) の発現促進と、proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) および inducible degrader of the low-density lipoprotein receptor (IDOL) などの LDL 受容体の分解促進因子の分泌を亢進することで血中 LDL-C を増加させることを明らかにした。これらの結果は、肝細胞の NRDC がコレステロールやトリグリセリドなどの脂質代謝において既存の脂質低下薬に次ぐ脂質異常症の新規の薬剤の治療標的となる可能性を示した。今後はさらにヒトにおいて NRDC がリポタンパク代謝に関わることを明らかにしていく必要がある。また、肝細胞における NRDC が、これまでに明らかにされてきた細胞表面でのシェディング活性化や核内での転写制御機能に加え、細胞内の分子輸送あるいは分泌制御に関わる新たな機能を有する可能性を示し、各臓器および各細胞種における NRDC の生理機能を今後解明していく上での新たな知見を提示した。

本研究で得られた知見から、ヒトの脂肪肝炎とさらに類似する実験動物モデルの必要性が提示された。また既存の薬剤でも十分に管理しきれない重症の脂質異常症に対する新たな創薬ターゲットを提供する可能性が提起された。また、科学的な観点からも、NRDC が細胞表面のシェディングや転写制御に加え、細胞内輸送の制御に関与することが示された。これらの内容は意義深いものと考えられた。

以上のように本論文は、代謝疾患の発症機構の解明と新規治療薬の開発のための一助となる知見を示すものであり、博士（薬学）の学位を授与するに相応しいものと認める。