

氏名	中本 賀寿夫
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 3864 号
学位授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 13 項該当)
学位論文の題目	緑茶発酵物エキスの生体内レドックス制御機能と非アルコール性脂肪性肝炎への有効性に関する研究
論文審査委員	准教授 高山 房子 教授 亀井 千晃 教授 合田 榮一

### 学位論文内容の要旨

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) とは、非飲酒歴者にも関わらず発症するアルコール性脂肪性肝炎と極めて類似した肝病理組織像を呈する予後不良な慢性肝疾患である。その発症機序は、Day らが提唱している“Two hit theory”が最もよく支持されているが、詳細は不明である。この仮説をもとに脂肪肝担持動物に反復性・間欠的酸化ストレスを負荷して NASH 病態モデル動物を作製した (INPADOC, PCT/JP2007/52477)。NASH に対する薬物治療法は確立されていないが、レドックスバランスの不均衡を改善する抗酸化療法に期待が寄せられている。本研究で使用した緑茶発酵物エキス (FGTE) は、発酵処理により緑茶中のカテキン特有の苦味を改善し、緑茶と同程度の高い抗酸化活性を示すことを特徴とする素材である。

本研究では、NASH リスク低減素材の探索のため、抗酸化活性に優れた食品素材の選定を行った。次にヒト NASH 診断基準に合致する上記 NASH モデルラットを用いて、本病態モデルに対する抗酸化機能食品の有効性を評価し、さらに NASH 進行リスク低減効果の機序の解明を図った。

本研究により、NASH 病態形成に酸化ストレス亢進による生体内レドックスバランス不均衡が密接に関与していること、さらにその原因にはミトコンドリア障害の関与が実証された。また、酸化ストレス亢進が NF- $\kappa$ B 経路を介して炎症性蛋白を誘導し、炎症・線維化を惹起し NASH 進行を促していることが示された。さらに、抗酸化活性に優れた FGTE によって NASH 進行を予防できることを明らかにした。すなわち NASH モデルラットによる本研究から、抗酸化機能食品の合目的摂取は、脂肪肝から NASH 病態への進行を予防できることを実証した。したがって本研究の成果は NASH 進行予防に益する知見となる。

本研究の成果により、卓越した抗酸化機能を保持している食品素材および抗酸化剤、本研究の機能解析実験系およびこれらによる検討は、NASH 薬物治療および予防法確立の一助となり、新たな NASH 治療薬の創薬研究に貢献できると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

本審査論文は、罹患人口の急増が見込まれる非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis , NASH)とその予防治療法に関する研究である。NASH発症機序の検討解析ならびその解明に基づく予防法の確立に有用な知見が得られ、国際的な学術雑誌への公表に適う学術的な研究成果に至っている。したがって規定に則り、本課程による学位 博士（薬学）を授けるに値すると判定したことを報告する。