




論文審査の結果の要旨

報告番号	乙創 第 9 号	氏名	土屋 俊太郎
審査委員	主 査	土屋 浩 郎	
	副 査	荒口 巧 介	
	副 査	藤野 裕 通	

学位論文題目

Pharmacological Research on Therapeutic Agents for Nonalcoholic Steatohepatitis Using a Newly Established Mouse Model

(新規構築マウスモデルを使用した非アルコール性脂肪性肝炎治療薬の薬理学的研究)

審査結果の要旨

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) は非アルコール性の脂肪肝から脂肪肝炎や肝硬変に進行した状態までを含む一連の肝臓病であり、脂肪肝から徐々に進行する肝臓病のことを nonalcoholic steato-hepatitis (NASH) と言う。現在日本の NAFLD の有病率は 30% であり NASH 有病率は 3~5%、また NASH 患者の 9~20% が肝硬変を発症して肝硬変患者の 10% が肝癌を発症するにもかかわらず有効な治療法が確立していないことから、NAFLD/NASH に対するアンメット・メディカルニーズの対象として治療薬の開発が切望されている。NAFLD/NASH 研究を行う上で必須となる動物モデルは従来いくつか提案されているが、本研究ではアジア地域に多い非肥満型・非糖尿病型 NASH モデルに対応したモデル動物の作製を計画して、LDLR^{-/-}マウスに 1% cholesterol を添加したコリン欠乏アミノ酸置換食を与えることで NASH 様の表現型を示すだけでなく、長期飼育によって肝硬変・肝癌を発症する非肥満型・非糖尿病型 NASH モデルを構築することに成功した。さらに本モデル動物を用いてこれまで臨床的に NASH に有効と報告されている PPAR γ アゴニストである pioglitazone および DPP-4 阻害剤である alogliptin の薬効を評価したところ、血糖値に影響を与えることなく pioglitazone および alogliptin 単独投与は NASH の病態を改善したが、併用することにより単独使用を超える有意な肝中性脂肪低下作用、collagen-1 mRNA 低下作用、MCP-1 発現低下作用により NASH の病態を抑制することを見出した。本研究の成果は NAFLD/NASH 研究の有用なツールとなる新たな動物モデルの開発と、NASH に対する新たな治療法を提案するものであり、本研究論文が博士論文に値するものであると判定した。