

氏名	河合大介
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4686 号
学位授与の日付	平成25年 3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Hydrogen-rich water prevents progression of non-alcoholic steatohepatitis and accompanying hepatocarcinogenesis in mice (水素水はマウスにおける非アルコール性脂肪肝炎および随伴する肝臓への進行を抑制する)
--------	---

論文審査委員	教授 二宮善文 教授 柳井広之 准教授 池田正徳
--------	--------------------------

### 学位論文内容の要旨

酸化ストレスは単純性脂肪肝から非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に進行する際に重要な因子と考えられている。水素分子は有害な活性酸素を選択的に減少させる効果的な抗酸化物質である。今回の研究で我々は、メチオニン・コリン欠乏食モデルマウス (MCD食マウス) およびNASH発癌モデルであるストレプトゾトシン投与マウス (STAMマウス) を用いてピオグリタゾンと比較した水素水の効果につき検討した。8週齢のC57BL/6マウスを以下の3群に分けた：(1) MCD食+通常水(CW群) (2) MCD食 + 水素水(HW群) (3)ピオグリタゾン含有MCD食+通常水(PGZ群)。8週間後に各群の肝組織をAZAN染色、TUNEL染色し炎症、線維化、アポトーシスの評価を行った。Realtime PCR法を用いて各群のTNF $\alpha$ やIL6、脂質代謝遺伝子を測定した。酸化ストレスの指標として肝内8-OHdGおよび血清のOxidative Indexで評価した。また、NASH肝発癌モデルとしてSTAMマウスを用い、同様の3群に分け、肝表面の腫瘍数、腫瘍径を計測した。細胞増殖の指標としてPCNA染色を行い、各群の肝組織PCNA陽性率を比較した。

MCDマウスにおいて、PGZ群およびHW群においてTUNEL陽性細胞が有意に低下し、TNF $\alpha$ 、IL6は有意に抑制された。抗酸化作用はPGZ群と比較してもHW群では有意に強かった。STAMマウスでは16週で肝内に腫瘍形成を認めたが、水素水飲用によって腫瘍数、腫瘍径ともに有意に抑制されていた。また、PCNA陽性細胞数も水素水飲用群が有意に低値であった。MCD食マウス・STAMマウスともに酸化ストレスの亢進を認め、水素水飲用によって酸化ストレス、炎症、アポトーシスが抑制され、さらには細胞増殖・肝発癌が抑制された。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、メチオニン・コリン欠乏食モデルマウスおよび非アルコール性脂肪肝炎の発癌モデルであるストレプトゾトシン投与マウスを用いて、ピオグリタゾンと比較した水素水の効果について検討したものである。その結果、メチオニン・コリン欠乏食モデルマウスおよびストレプトゾトシン投与マウス共に酸化ストレスの亢進を認め、水素水の飲用によって酸化ストレス、炎症、アポトーシスが抑制されたものである。さらには細胞増殖と発がん性が抑制されたという重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。