

## 論文審査の結果の要旨

氏名：樋口 晃 久

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Association of mRNA expression of iron metabolism-associated genes and progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats  
(非アルコール性脂肪肝炎モデルラットにおける病態進展と鉄代謝関連遺伝子発現に関する検討)

審査委員：(主査) 教授 榎 島 誠

(副査) 教授 石 原 寿 光 教授 内 山 真

教授 松 本 太 郎

近年、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）と NASH 関連肝細胞がんが増加しており、その病態メカニズムの解明が重要な課題となっている。また、肝臓は鉄の主要な貯蔵臓器だが、鉄代謝と炎症との関連性が注目されている。本研究では、NASH における鉄代謝の変化を明らかにすることを目的として、NASH モデルラットでの肝臓及び小腸の鉄代謝関連遺伝子の発現変化を解析した。

高血圧自然発症 SHRSP ラットの亜系統である NASH モデル SHRSP5 ラットを用いて、5 週齢コントロール飼料(normal diet: ND)で飼育し、その後 ND (ND 群) または高脂肪高コレステロール含有飼料 (HFCD) (HFCD 群) で 12 週齢及び 19 週齢まで飼育して、肝臓及び小腸における鉄代謝関連遺伝子の発現を比較検討した。

ND 群の肝臓では、びまん性の脂肪滴沈着は観察されたが、線維化は見られなかった。HFCD 群の肝臓では、12 週齢で、多くのびまん性脂肪滴沈着や線維化などの NASH の組織所見を示し、19 週齢でさらに進行した所見を呈していた。HFCD 群の肝臓において、鉄還元酵素 duodenal cytochrome b、鉄膜輸送担体 divalent metal transporter 1、ferroportin 1、鉄酸化酵素 hephaestin、及び transferrin receptor 1 などの鉄代謝関連遺伝子の mRNA 発現が、ND 群と比較し増加していた。鉄代謝調節ホルモン hepcidin の mRNA 発現は、HFCD 群で経時的に増加したが、ND 群の方が高発現だった。HFCD 群の小腸でも divalent metal transporter 1 及び transferrin receptor 1 の mRNA 発現が、ND 群よりも増加していた。これらの遺伝子のタンパク質発現もほぼ同様の変化であった。ヒト肝がん細胞において、siRNA を用いて hepcidin の発現をノックダウンしたところ、フェリチン H 鎖の mRNA 発現が増加した。

NASH の病態の進行によって、肝臓及び小腸での鉄代謝関連遺伝子の変化が生じることが明らかになった。鉄代謝の変化が NASH の病態と関連することを示唆しているが、因果関係については今後の課題である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるのに値するものと認める。

以 上

令和 2 年 1 月 22 日