

論文審査の結果の要旨

氏名：府川 明佳

博士の専攻分野の名称：博士（生物資源科学）

論文題目：乳タンパク質 α -ラクトアルブミンの肝疾患抑制効果に関する研究

審査委員：(主 査) 教授 細野 朗

(副 査) 教授 長田 和実

教授 関 泰一郎

肝臓は生体内最大の臓器であり、タンパクの合成、有害物質の解毒、胆汁の合成など多岐に渡る機能を有している。B型・C型肝炎ウイルス感染、多量・長期の飲酒、過栄養、自己免疫などにより肝炎が生じ、肝炎が持続すると線維化が生じ肝硬変になり、さらに進行すると肝細胞がんの発生率が高まる。したがって肝疾患を進展させる炎症や肝線維化を制御することは肝硬変や肝臓がんに対する防御にもつながるため重要である。本研究では、牛乳中のタンパク質に約4%含まれる α -ラクトアルブミンの機能性に着目して肝疾患に及ぼす影響を検討した。第一章では、 α -ラクトアルブミンが炎症性サイトカイン産生を抑制することにより急性肝炎の発症、悪化を抑制することを明らかにした。特に、急性肝炎抑制機序として、 α -ラクトアルブミンのマクロファージ様細胞株に及ぼす影響について遺伝子網羅的解析の評価により、マクロファージのM2型への分化や炎症反応に関連する遺伝子発現（M2マクロファージへの極性を亢進する*Egr2*や、炎症反応の低減に関与する*Abca1*および*Atp6v0d2*発現などの増加）をはじめて明らかにすることによって、急性肝炎に対する予防効果についての可能性を示唆する結果を得た。第二章では、 α -ラクトアルブミンが一酸化窒素（NO）産生を亢進することにより、慢性肝炎、肝線維化の発症、悪化を抑制することを明らかにした。これにより、NO産生亢進が炎症抑制、肝血流改善に寄与している可能性が示唆された。さらに第三章では、 α -ラクトアルブミンが肝炎、肝線維化を抑制することにより、腸管バリア機能を維持することを明らかにした。特に、 α -ラクトアルブミンは腸管上皮層のタイトジャンクションを介した腸管バリア機能の維持により血中LPSを低く保ち、肝臓の炎症抑制に寄与する可能性が示唆された。このことによつて、 α -ラクトアルブミンが腸肝軸不全を改善することを明らかにした。

本論文は、乳タンパク質 α -ラクトアルブミンが肝炎症抑制に有用であることを示した初めての報告であり、特に、 α -ラクトアルブミンが急性肝炎、肝線維化、腸肝軸不全を抑制することができることを示した。それによって、 α -ラクトアルブミンの肝疾患発症の予防のための食品開発における基礎的な知見を得ることができ、学術上、かつ応用上においても貢献するところが大きい。よつて本論文は、博士（生物資源科学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和4年2月22日