

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	杉 崎 太 一
論文審査担当者	主 査 内科学 伊 藤 裕 内科学 金 井 隆 典 医化学 末 松 誠		臨床薬剤学 谷川原 祐 介
学力確認担当者：		審査委員長：金井 隆典	試問日：平成26年12月19日
(論文審査の要旨)			
<p>論文題名：The Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) Inhibitor Ezetimibe Improves Metabolic Disease Via Decreased Liver X Receptor (LXR) Activity in Liver of Obese Male Mice (ニーマンピックC1様1阻害剤エゼチミブは肥満雄マウスの肝臓において肝臓 X 受容体の活性を減少させ、代謝疾患を改善する)</p>			
<p>本研究では、コレステロール吸収阻害薬エゼチミブの脂質・糖代謝における効果と、その機序について、高脂肪食負荷肥満糖尿病モデルマウス (KK-A^y)、初代培養肝細胞を用いて明らかにした。エゼチミブにより、肝臓内コレステロール含量が低下し、肝臓 X 受容体 (LXR) の内因性アゴニストとなる oxysterol が減少、それにより LXR の標的である脂質合成系遺伝子の発現、特に stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) の発現が減少し、その結果、肝臓内オレイン酸含量が著明に減少することで、脂肪肝の改善に寄与すると共に、肝臓内のβ酸化や NADPH オキシダーゼ、cytochromeP450 2E1 (CYP2E1) が減少し、酸化ストレスや炎症性サイトカインを減少させ、肝臓においてインスリンシグナルを改善させる事が示された。</p>			
<p>審査では、まず脂肪肝における、肝臓内の酸化ストレスについて、肝臓組織の 4-hydroxy-2-nonenal 免疫染色で瀰漫性の分布となっているが、ミトコンドリアは肝小葉内で門脈領域に多く、CYP2E1 は中心静脈領域に多い。これら活性酸素種 (ROS) のリソースの分布から考えると、小葉内において領域特異性があるのではないかと問がなされた。これに対し、別種マウスでの検討では不均一な分布を示すものがあり、これが領域特異性を示していた可能性や、飼育期間が長期となり瀰漫性となった可能性、さらに経時的な検討を行うことにより領域特異性別の酸化ストレスの発生を同定できた可能性があるとして回答された。次に、マウスとヒトではコレステロール代謝に違いがあるが、ヒトではどのように考えるのか問われた。今回の投与量は、ヒトで換算すると通常用量の約 30 倍もの高用量であるが、ヒトではマウスと違い、小腸だけでなく肝臓にも同様にエゼチミブの標的分子が存在しており、肝臓に対して低用量でも効果が出たと考えられること、また、インスリン抵抗性の改善は臨床報告では今回の検討ほど顕著ではないが、用量を増加することによりヒトでも認められる可能性があるとして回答された。次に、炎症性サイトカインについて、これは肝細胞由来であるかとの問いに対し、高度に脂質の貯留した肝細胞からの TNFα 分泌が報告され、ROS と TNFα 分泌は相互に促進させる関係にあり、肝細胞においてこの悪循環が起こっていると考えているが、Kupffer 細胞などの関与も否定できないと回答された。</p>			
<p>動物実験と細胞実験の間での矛盾点について、CYP2E1 の発現が動物実験では有意差があったが、細胞実験ではなかったことを挙げ、高度な脂肪肝における肝臓内の血流や酸素分圧の低下など、微小環境も重要であり、低酸素での細胞実験などについて提案された。さらに、今後の課題として、エゼチミブによる効果について他の分子が関与する可能性もあり、プロテオーム解析などによる網羅的解析の必要性や、コレステロール吸収阻害による腸内環境変化に伴った腸内細菌叢の変化についての検討などが提言された。</p>			
<p>以上より、本研究では、更に検討すべき課題を残しているものの、エゼチミブが、肝臓内コレステロール含量を低下させることで肝臓内脂質代謝を変化させ、脂肪肝およびインスリン抵抗性を改善するという臨床応用の根拠となる機序を呈示した点で、有意義な研究であると評価された。</p>			