



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Exploratory research leading to the elucidation of glycome alternations in nonalcoholic steatohepatitis. [an abstract of entire text]
Author(s)	吉田, 康伸
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。【担当：理学部図書室】 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第12727号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65605
Type	doctoral thesis
File Information	Yasunobu_Yoshida_summary.pdf



学 位 論 文 の 要 約

博士の専攻分野の名称 博士 (生命科学) 氏 名 吉 田 康 伸

学 位 論 文 題 名

Exploratory research leading to the elucidation of glycome alternations in nonalcoholic steatohepatitis.

(非アルコール性脂肪性肝炎におけるグライコーム変動の解明に向けた探索的研究)

糖鎖は疾患マーカーとして極めて重要な役割を担う分子であり、例えばがんにおいては、FDA で承認されたマーカーの多くが糖鎖や糖タンパク質である (Ludwig J. A. 2005). 近年では肝疾患における糖鎖の変化も数多く報告されている. 一例として、2015 年 1 月に保険適用となった M2BP の糖鎖修飾の変化を評価するキットである M2BPGi (シスメックス) は、肝臓の線維化を線維化ステージ別に明瞭に区別可能な新規血液マーカーとして注目を集めている (Kuno A. 2013).

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は、アルコール摂取ではなく肥満や糖尿病を原因として、脂肪肝が炎症を起し、肝細胞の機能低下などが進行している状態を指す. 米国総人口の 3% が NASH であると見積もられていること (Browning J. D. 2004), NASH が高い確率で肝硬変へと進行すること (Cohen J. C. 2011), 自覚症状が無い為に診断への動機付けが乏しいこと、確定診断に肝生検が必要であることを考慮すれば、NASH を低侵襲的に診断可能なマーカーの必要性は明らかである. NASH はその臨床像において他の合併症を併発しやすい為、臨床検体を用いたマーカー探索研究から NASH に特異的な診断マーカーを同定することは極めて困難な試みであると言える. 以上の背景から、本研究では、NASH モデル動物研究を通じ、NASH 特異的な糖鎖マーカー探索を実施した.

マウスは、疾患メカニズム解明や疾患マーカー探索等の創薬研究において最も一般的に利用される動物種である. そこで本研究では、NASH モデル動物の動物種としてマウスを選択した. まず、本研究における基盤情報として、ヒト・マウス間における血清グライコームの動物種差を明らかにした. 試料中に含まれる糖鎖の全体像を俯瞰する為のアプローチとして、Fujitani らにより開発された総合グライコミクス解析を選択した. それにより、健常ヒト血清と健常マウス血清の試料中に含まれる、N-glycans, fOSs, GAGs, O-glycans, GSL-glycans の 5 つのサブグライコームを包括的に解析した. その結果、シアル酸の違いを除けばタンパク質結合型糖鎖のサブグライコームはヒト・マウス間で一定の相関を示すこと、対照的に、脂質結合型糖鎖のサブグライコームにはヒト・マウス間で顕著な動物種差が存在することなどが明らかとなった.

続いて、NASH モデルマウスの肝臓及び血清をサンプルとして供し、NASH 病態の進展に伴うグライコームの変動の全体像を総合グライコミクス解析によって描出した. 肝臓・血清共に、NASH 病態の進展に伴う劇的なグライコームの変動は見出されなかったが、その仔細に着目すると興味深い知見が数多く得られた. 遺伝的バックグラウンドおよび発症機構が均質なモデルマウスを用いることにより、臨床研究では見出すことが難しい、NASH に特徴的なグライコームの変動を見出すことが出来た.

より劇的な変動を見出す為、タンパク質毎の修飾糖鎖変化を捉えることの出来る方法論を構築し、モデルマウスの血清を用いた NASH 診断糖鎖マーカー探索を試みた。その結果、脂肪肝から NASH に進展した際に顕著に増加する糖鎖を見出すことに成功した。その変動は血清全体の変動とは大きく異なっていたことから、タンパク質毎の修飾糖鎖変化を捉えることの重要性が立証されたものと考えている。第一章で示した通り、N-glycans のサブグライコームにはヒト・マウス間で一定の相関があることを鑑みると、今回見出された変動糖鎖が臨床においても NASH 診断糖鎖マーカーとなる可能性は高いのではないかと推察している。