



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	マウスにおける肝脂質蓄積とステロール代謝変動に及ぼす12水酸化胆汁酸の役割 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	岩崎, 若菜
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(農学)
Dissertation Number	甲第15764号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92621
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	IWASAKI_Wakana_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博 士（農学） 氏名 岩 崎 若 菜

審査担当者	主 査	教 授	石 塚	敏
	副 査	教 授	園 山	慶
	副 査	准教授	比 良	徹

学 位 論 文 題 名

マウスにおける肝脂質蓄積とステロール代謝変動に及ぼす 12 水酸化胆汁酸の役割

本論文は、和文 114 頁、図 22、表 10、2 章からなり、参考論文 1 編が添えられている。

非感染性疾患の一つである metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) は世界人口の約 30%が罹患しており、今後も罹患者数の増加が予想される疾患である。MASLD は生活習慣や遺伝的要因等により肝臓に脂質が蓄積し、炎症や線維化を伴って肝炎や肝硬変へと進行する一連の疾患の総称である。MASLD の発症初期の単純性脂肪肝であれば生活習慣への介入による改善が十分可能と考えられる。このような MASLD の初期段階における代謝変動を的確に捉えることができれば、早期の対応が可能となり、社会全体としての健康増進に寄与するものと期待される。

マウス、ヒト、ラットにおいて、種々のステロールにおける代謝変動が MASLD 初期の肝脂質蓄積に関与する可能性が報告されている。高脂肪食を摂取させたラットでは、コレステロール (Chol) 異化の最終産生物の一つである 12 水酸化 (12OH) 胆汁酸 (BA) の濃度が門脈血漿及び糞中で増加する。また、肝臓で合成され得る 12OH BA であるコール酸 (CA) を 0.5 g/kg diet 添加した食餌を与えると、肝脂質蓄積を含む症状が誘導され、糞中 12OH BA 濃度と肝トリグリセリド (TG) 濃度との間に正の相関が見られた。一方で、ステロール代謝はラットとマウスの間でも異なることが報告されている。疾患発症において動物種間で共通する代謝経路が存在するならば、それは生存戦略上重要な代謝経路である可能性が高い。そこで本研究では、肝脂質蓄積における 12OH BA の関与についてラットで得られた知見がマウスに適用し得るかについて検証した。まず、C57BL/6J (B6) マウスにおいて高脂肪 (HF) 食摂取が BA 組成を変動させるかを評価し、12OH BA と肝脂質蓄積量の関係を解析した。次に、B6 マウスにおいて Chol や CA を添加した食事によりステロール代謝負荷させた肝臓で生じる脂質及びステロール代謝変動を解析した。これらを基に、マウスにおける肝臓でのステロール代謝と肝脂質蓄積の関係について、特に肝脂質蓄積や関連指標に及ぼす 12OH BA の影響を検証し、ラットで得られた知見との整合性や相違を評価した。

第1章 HF食摂取マウスでの肝脂質蓄積における 12OH BA の関与

4週齢のB6マウスにHF食を13週間摂取させ、BA組成の変動や肝脂質代謝を評価した。その結果、B6マウスの肝臓及び門脈血漿中のBA組成はHF食摂取によって明確な12OH BA濃度の増加は観察されず、むしろ非12OH BA濃度が減少することが明らかとなった。一方糞中では12OH BA濃度が増加し、ラットと同様なBA組成の変動を示した。糞中12OH BA量と肝TG蓄積量との間に相関は認められなかったが、糞中の12OH BA/非12OH BA比と肝TG濃度との間に正の相関が認められた。このことは、マウスにおいては糞中の12OH BA/非12OH BA比を用いることで肝脂質蓄積の程度を予測し得ることが示された。さらにHF摂取マウスでは、肝臓へのChol蓄積を伴い様々な酸化Chol濃度が増加し、糞中Chol排泄量が増加した。HF摂取ラット肝臓では、酸化CholのうちBA前駆体のみが有意に増加することや、糞中Chol排泄量に有意な差が認められないことから、マウスではラットと異なりステロール排泄形態としてCholそのものの役割が大きいことを見出した。

第2章 Chol及びCA添加食摂取マウスにおける肝脂質蓄積とステロール代謝変動の関係

ステロール負荷した際のB6マウスにおける肝脂質及びステロール代謝の変動を解析した。4週齢のB6マウスに対し、3 g Chol/kg dietを添加した食餌、0.5 g CA/kg dietを添加した食餌、またはこれらを組み合わせた食餌を6週間与え、ステロール代謝やそれに付随して変動する代謝物を解析した。Chol負荷は、門脈血漿中の非12OH BA濃度の増加や糞への非12OH BA排泄の増加を引き起こしたものの、12OH BAの代謝には影響を及ぼさなかった。CA負荷は12OH BA/非12OH BA比を増加させたものの、肝脂質蓄積を誘導しなかった。これらのことは、12OH BA/非12OH BA比の増加が肝TGと正の相関を示すためには、食餌を介して得られるエネルギーが必要以上に存在することが条件であると考えられる。また、CholとCAを組み合わせた食餌は肝臓でのTG及び酸化Chol濃度、炎症関連の遺伝子発現をより強く増加させることが明らかとなった。この時、還元型/酸化型グルタチオン比が減少することを見出しており、肝臓での酸化ストレスがより増す可能性が示された。

本研究により、ステロール負荷において、マウスとラットでは主要となるコレステロール排泄形態が異なることを見出された。一方、HF食摂取条件における糞中の12OH BA/非12OH BA比はマウスとラットのどちらにおいても肝TG濃度と正の相関を示すことが見出された。加えて、ステロール負荷に伴い肝臓内での酸化還元状態が酸化状態に傾くことがマウスとラットで共通して生じる代謝変動であることを見出した。これらのことは、マウスにおいても腸肝循環に関わる部位の12OH BAの存在比を調べることで肝脂質濃度が増加する立ち上がりの時期を正確に評価できる可能性を示しており、脂肪肝の未病状態を特定するためのバイオマーカー候補としての12OH BAの重要性を示すものと考えられる。

よって、審査員一同は、岩崎 若菜 が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。