

氏名	神野 泰隆		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	薬学		
学位記授与番号	博乙第 4392 号		
学位授与の日付	平成 25 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 2 項該当)		
学位論文の題目	エイコサペンタエン酸のマクロファージ LPL 発現抑制を介する VLDL 炎症惹起性の抑制作用と Cide-a と Cide-c の発現抑制を介する脂肪肝形成の抑制作用		
論文審査委員	教授 榎本 秀一	准教授 松野 研司	准教授 杉本 幸雄

### 学位論文内容の要旨

動脈硬化は虚血性心疾患の原因となる。必須脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)は、抗動脈硬化作用を持つことで知られるが、その機序には不明な点を残している。この機序を明らかにすることは、動脈硬化の有効な予防法や治療法の確立に寄与する知見の提供に繋がると考える。この様な観点から、以下の2点についての検討を行った。

#### 1) VLDL の炎症惹起性に対する EPA の抑制作用とその作用機序

血中の過剰な VLDL は動脈硬化の危険因子である。近年、VLDL の炎症惹起性が報告され、動脈硬化への関与が疑われている。そこで VLDL の炎症惹起性に対する EPA の作用を検討した。VLDL を通常食(Ctrl-VLDL)または EPA を投与(EPA-VLDL)したマウスの血漿から単離し、これらを THP-1 マクロファージに添加した。Ctrl-VLDL の添加でマクロファージの IL-1 $\beta$  などの炎症性因子の発現は増加し、EPA-VLDL ではこの炎症惹起性が減弱していた。また、VLDL の分解酵素である LPL の阻害によりその炎症惹起性が抑制されたことから、VLDL の炎症惹起性には LPL による VLDL の分解が必要であることが示された。そこでマクロファージまたは精製 LPL による VLDL の分解の受け易さを比較した所、EPA-VLDL は Ctrl-VLDL と比較してこれらによる分解を受け難かった。またマクロファージの LPL 発現は、Ctrl-VLDL の添加で変動を受けなかったが、EPA-VLDL の添加で減少した。EPA の投与は、VLDL をマクロファージの LPL に分解を受け難くすることで、その炎症惹起性を減弱させた可能性が示された。

#### 2) 脂肪肝の発症進展に関与する因子の選抜とその機能、これらに対する EPA の抑制作用

脂肪肝は動脈硬化の危険因子である。脂肪肝は肝臓への脂肪蓄積と肝障害を特徴とする疾患であるが、形成機序とこれらに対する EPA の作用については不明な点を残している。そこで通常食(健常群)、高脂肪-高ショ糖食(脂肪肝群)、EPA を混ぜた高脂肪-高ショ糖食(EPA 群)を投与したマウスを比較した。20 週間投与で脂肪肝群は脂肪肝を呈し、EPA 群ではこれが抑制されていた。この際、脂肪合成を促進する SREBP-1 の発現も脂肪肝群で増加し、EPA 投与でこれが減少した。また、肝臓の遺伝子発現の網羅的な解析により、健常群と比較して脂肪肝群で発現が増加し、これが EPA 群で減少した因子として Cide-a と Cide-c を選抜した。Cide-a と Cide-c の機能を解析するため、これらを培養細胞に過剰発現させた。すると細胞内の脂肪滴の肥大化や、細胞死の誘導が認められ、これらの肝臓での脂肪蓄積や肝障害への関与が示唆された。またレポーターアッセイにより Cide-a のプロモーター活性に対する EPA の抑制作用、SREBP-1 の促進作用が認められた。EPA の脂肪肝形成抑制作用への、SREBP-1 抑制を介する Cide-a への直接的な抑制作用と、Cide-c に対する間接的な抑制作用の寄与が示唆された。

VLDL の炎症惹起性と脂肪肝形成に対する EPA の抑制作用を提示した。EPA は高中性脂肪血症や脂肪肝を併発した動脈硬化症患者に有効である可能性が示された。

## 論文審査結果の要旨

神野氏は、エイコサペンタエン酸（EPA）の抗動脈硬化作用機序を明らかにし、動脈硬化性疾患の有効な予防法や治療法の確立に寄与する知見を得るために研究を行った。まず、超低比重リポタンパク質（VLDL）の炎症惹起性に対する EPA の抑制作用とその作用機序について検討した。この結果、EPA の投与は、VLDL の性状を変化させリポ蛋白リパーゼ（LPL）に加水分解を受け難くし、さらにマクロファージの LPL の分泌発現量を抑制することで、VLDL の炎症惹起性を減弱させる可能性を証明した。次に、脂肪肝の発症進展に関与する因子の選抜と機能解析と、これらに対する EPA の抑制作用について検討した。VLDL の炎症惹起性と、脂肪肝形成に対する EPA の抑制作用をこれらの機序を明らかにし、EPA は心血管イベントの危険因子である高中性脂肪血症または脂肪肝を併発した動脈硬化症患者に有効であることを明らかにした。本研究は臨床にもすでに応用され、博士号を与えるにふさわしい論文である。