

氏名	石川久
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5074 号
学位授与の日付	平成26年12月31日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	L-Carnitine Prevents Progression of Non-Alcoholic Steatohepatitis in a Mouse Model with Upregulation of Mitochondrial Pathway (L-カルニチンはミトコンドリア経路の発現を高め、マウスにおける非アルコール性脂肪性肝炎の病態進行を抑制する)
--------	--

論文審査委員	教授 竹居孝二 教授 千堂年昭 教授 八木孝仁
--------	-------------------------

#### 学位論文内容の要旨

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は脂肪肝の存在とともに炎症細胞の浸潤と線維化の進行を認めるものと定義され、肝硬変さらには肝細胞癌へと進行していくことが臨床において問題となっている。その病態進行にミトコンドリア機能障害による酸化ストレスが重要な役割を担うことが明らかになり、抗酸化剤である $\alpha$ -トコフェロールが実臨床で使用されている。しかし、抗酸化剤は動脈硬化性疾患や全般的な生命予後に関する調査ではむしろ合併症増加・生命予後短縮の可能性が指摘されている。L-カルニチンはミトコンドリア機能補助剤であり、所謂抗酸化剤とは作用が異なる。我々は、NASHモデルマウスの病態進行におけるL-カルニチンの有用性を検討した。L-カルニチンは、長鎖脂肪酸輸送、ミトコンドリア $\beta$ 酸化および抗酸化酵素に関連する遺伝子の発現を増加させるとともに、酸化ストレス・炎症性サイトカインを抑制、肝腫瘍の発生も抑制された。新たなNASH治療の候補薬と考えられる。

#### 論文審査結果の要旨

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は脂肪肝、炎症性細胞浸潤、線維化を特徴とする病態で、肝硬変、肝細胞癌へと進行する。病態進行にはミトコンドリア障害に起因する酸化ストレスが関与することから、抗酸化剤 $\alpha$ -トコフェロールがNASH治療に用いられているが、 $\alpha$ -トコフェロールによる合併症の増加、生命予後短縮の可能性が指摘されている。

本研究では、ミトコンドリア機能補助剤であるL-カルニチンをNASHモデルマウスに用いて、NASHに対する治療薬としての有用性を検証した。その結果、L-カルニチンの投与により、脂肪沈着の軽減、ミトコンドリアにおける $\beta$ 酸化および抗酸化酵素関連遺伝子の発現増加、肝腫瘍発生の抑制、等の効果を認め、ミトコンドリア機能維持がNASHの病態改善につながることを示した。

本研究は新たな作用機構によるNASH治療の治療薬候補を発見した点で価値ある業績である。よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。