

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 白鳥 彩子

〔題名〕

カルベジロール投与による交感神経活動と酸化ストレスの相互作用を介するアルコール性肝障害の改善:慢性飲酒ラットモデルを用いた検討

〔要旨〕

本研究は、アルコール性脂肪肝を発症する慢性飲酒ラットモデルを用いて、交感神経遮断薬であるカルベジロール投与による交感神経活動の亢進、肝内酸化ストレス、インスリンシグナル伝達障害およびアルコール性肝障害の変化を解析し、その関連性を検討することを目的として行った。方法として、7週齢のWistar系雄ラットを用いてアルコール液体食投与群、コントロール液体食投与群、各々のカルベジロール追加投与群の計4群での7週間慢性飼育を行った後、交感神経活動、肝内酸化ストレス、肝内インスリン抵抗性、アルコール性肝障害について、それぞれ生化学検査、ELISA法、蛍光免疫二重染色、病理組織染色法、ウェスタンブロッティング法、リアルタイムRT-PCR法等を用いて評価した。その結果、アルコール投与によって肝細胞の脂肪変性および肝内 triglyceride 量の増加、血中 alanine aminotransferase 値の上昇、血中ノルアドレナリン代謝物である 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol 量や肝内ノルアドレナリン量の増加、肝内 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) 発現量の増加、superoxide dismutase 1 発現量の低下傾向、insulin receptor substrate 1 発現量の低下を認めた。また、蛍光免疫二重染色にて肝星細胞の 8-OHdG の発現量が有意に増加した。さらに、これらの変化は、カルベジロールの追加投与によってコントロールラットのレベルに是正された。以上の結果から、アルコール性脂肪肝発生の機序に、アルコールによる交感神経活動亢進と肝内酸化ストレスの相互作用およびインスリン抵抗性が関与する可能性が示唆され、酸化ストレスの標的となる細胞は活性化肝星細胞である可能性が示唆された。

(様式9号)

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1344 号	氏 名	白鳥 彩子
論文審査担当者	主査教授	池田 栄二	
	副査教授	鶴田 良介	
	副査教授	藤 宮 龍也	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) カルベジロール投与による交感神経活動と酸化ストレスの相互作用を介するアルコール性肝障害の改善：慢性飲酒ラットモデルを用いた検討			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Carvedilol improves ethanol-induced liver injury via modifying the interaction between oxidative stress and sympathetic hyperactivity in rats (カルベジロールは酸化ストレスと交感神経活動亢進の相互作用を介して慢性飲酒ラットの肝障害を改善する) 掲載雑誌名 Hepatology Research Apr. 22. Doi:10.111/hepr.12143. [Epub ahead of print] (2014年 掲載予定)			
(論文審査の要旨) 本研究は、アルコール性脂肪肝を発症する慢性飲酒ラットモデルを用いて、交感神経遮断薬であるカルベジロール投与による交感神経活動の亢進、肝内酸化ストレス、インスリンシグナル伝達障害およびアルコール性肝障害の変化を解析し、その関連性を検討することを目的として行った。方法として、7週齢のWistar系雄ラットを用いてアルコール液体食投与群、コントロール液体食投与群、各々のカルベジロール追加投与群の計4群での7週間慢性飼育を行った後、交感神経活動、肝内酸化ストレス、肝内インスリン抵抗性、アルコール性肝障害について、それぞれ生化学検査、ELISA法、蛍光免疫二重染色、病理組織染色法、ウェスタンブロッティング法、リアルタイムRT-PCR法等を用いて評価した。その結果、アルコール投与によって肝細胞の脂肪変性および肝内 triglyceride 量の増加、血中 alanine aminotransferase 値の上昇、血中ノルアドレナリン代謝物である 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol 量や肝内ノルアドレナリン量の増加、肝内 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) 発現量の増加、superoxide dismutase 1 発現量の低下傾向、insulin receptor substrate 1 発現量の低下を認めた。また、蛍光免疫二重染色にて肝星細胞の 8-OHdG の発現量が有意に増加した。さらに、これらの変化は、カルベジロールの追加投与によってコントロールラットのレベルに是正された。以上の結果から、アルコール性脂肪肝発生の機序に、アルコールによる交感神経活動亢進と肝内酸化ストレスの相互作用およびインスリン抵抗性が関与する可能性が示唆され、酸化ストレスの標的となる細胞は活性化肝星細胞である可能性が示唆された。 本研究は、アルコール性肝障害の病態進展に関する交感神経系の影響を明らかにし、アルコール性肝障害の治療法に有用となる可能性を示唆した論文である。よって、学位論文として価値あるものであると認めた。			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			