

In vivo redox metabolic imaging of mitochondria assesses disease progression in non-alcoholic steatohepatitis

中田, 亮輔

<https://hdl.handle.net/2324/2236078>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 :



(別紙様式2)

氏 名	中田 亮輔			
論 文 名	<i>In vivo</i> redox metabolic imaging of mitochondria assesses disease progression in non-alcoholic steatohepatitis			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	中村 雅史
	副 査	九州大学	教授	本田 浩
	副 査	九州大学	教授	小田 義直

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) の発生率が成人疾患としてのみならず、小児疾患領域でも世界的に上昇しており、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) への病態進行を評価するための非侵襲的診断法の開発が重要な研究課題となっている。現在、臨床診断において一般的な診断として用いられている腹部超音波エコー検査をはじめとする非侵襲的画像技術は、肝臓の脂肪蓄積を主体に評価するものが多く、炎症や線維化の程度が反映されないためNASHの正確な診断には適していない。NASHの確定診断には肝生検が標準となっているが、侵襲的手技を伴い、出血や胆汁漏などの合併症のリスクが考慮されるなどいくつかの欠点がある。本課題では、carbamoyl-PROXYL (CmP) をイメージングプローブとして、生体内でのミトコンドリアにおけるレドックス代謝を動的核分極磁気共鳴画像 (DNP-MRI) を用いて評価可能かを、Methionine-choline deficient (MCD)食餌によるNASH誘発マウスモデルを用いて検証した。MCD食餌開始とともにマウス肝では脂肪化および線維化の進行を認めた。組織学的所見に基づいたNAFLD活性化スコア (NAS) も食餌期間とともに上昇した。8-OHdGおよび4-HNEを用いた免疫染色による細胞酸化の検出試験では、MCD食餌開始より4週間で有意な細胞核の酸化を認め、6週間で明確な脂質過酸化が観測された。一方、CmPをレドックスイメージングプローブとして行ったDNP-MRI検査においても、上記の組織学的細胞酸性化指標に一致して、画像強度は食餌期間に応じて増加した。画像強度の有意な増加は、組織学的変化を伴わないMCD食餌処置開始後1週間より確認された。以上より、CmPを用いたDNP-MRI検査により、非侵襲的に早期の段階で診断・病態評価を行える可能性が示された。これらは、NAFLD / NASHにおける病状の進行と深く関連しているレドックス代謝の動的変化をモニタリングする新規診断法の開発につながる結果と考えられた。

本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

なお本論文は共著者11名であるが、予備調査の結果、本人が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。