九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Studies on cholesterol metabolism in non-alcoholic fatty liver disease

蔡, 瑋庭

https://hdl.handle.net/2324/5068276

出版情報：Kyushu University, 2022, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：

氏　　名	蔡　瑋庭（Tsai Wei Ting）
論　文　名	Studies on cholesterol metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (非アルコール性脂肪性肝疾患におけるコレステロール代謝に関する研究)
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　佐藤匡央 副　査　　九州大学　　教授　　片倉喜範 副　査　　長崎県立大学　　准教授　城内文吾

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は，栄養過剰摂取により肝臓に脂質が蓄積し，炎症が発症することと定義されている。肝臓におけるトリアシルグリセロール（TAG）代謝を対象とした研究が行われてきた。一方で肝臓でのコレステロールの蓄積は NAFLD を重症化することが報告されている。本研究は，実験動物または培養細胞を用いて，NAFLD 発症時および改善時におけるコレステロール代謝に対する食品成分の影響を検討している。

NAFLD を強く誘導することが報告されているスクロース食摂取ラットを用いて NAFLD 発症時における肝臓コレステロール代謝を検討している。具体的にはデンプンまたはスクロースに，さらにコレステロールを添加した餌をラットに 4 週間与え，NAFLD 誘導に対する影響を肝臓コレステロール合成中間体および腸管でのコレステロール吸収などを測定している。この結果，コレステロール添加スクロース食では，コレステロール添加デンプン食と比較して，肝臓 TAG 量は高くなるが，肝臓コレステロール量は低くなることを見出している。またそのメカニズムとして，コレステロール添加スクロース食が，コレステロールの腸管吸収を抑制し，中性ステロイドの糞便排泄量を増加させることを明らかにしている。このことはスクロース食誘導性 NAFLD 発症時には肝臓のコレステロール代謝はコレステロールの腸管吸収の影響を受けることを示唆している。

高脂肪食により誘導された NAFLD では，肝臓 TAG およびコレステロール量はいずれも高くなることが報告されている。このモデル動物を用いて NAFLD 改善時の肝臓コレステロール代謝を検討している。高脂肪食誘導性 NAFLD を改善する食品成分として大豆サポニンを用いている。高脂肪食を与えたマウスに，大豆サポニンを 9 週間経口投与した結果，肝臓 TAG 量は低下し，肝臓コレステロール量は増加することを見出している。これは，大豆サポニン投与により糞便中性ステロイド排泄量が低下していることから，コレステロールの腸管吸収量の増加が原因であることを見出している。高脂肪食誘導性 NAFLD を改善するときも，スクロース食誘導性 NAFLD 発症時と同様に肝臓のコレステロール代謝は腸管吸収の影響を受けていることを示唆している。

D-プシコースは高脂肪食誘導性 NAFLD において，肝臓の脂肪酸合成を抑制することで，肝臓 TAG 量および肝臓コレステロール量を低下させることが実験動物を用いた研究で明らかとなっている。ヒト肝臓癌細胞である HepG2 細胞では，パルミチン酸処理に伴う脂肪酸合成促進が引き起こされ，NAFLD の細胞モデルとして用いられている。そこでこの細胞を用いて，NAFLD 発症時におけるコレステロール代謝に対する D-プシコースの作用メカニズム，とくにコレステロール合成中間体，コレステロール合成を制御する転写因子のタンパク質量および小胞体ストレスマーカの mRNA 量

を測定している。その結果，D-プシコースは，パルミチン酸により誘導される小胞体ストレスを改善することにより，コレステロール合成を抑制することを明らかにしている。

以上要するに，NAFLD 発症時および改善時において，食品成分の腸管内でのコレステロールへの作用により, 肝臓でのコレステロール代謝が影響を受けることを明らかにしている。さらに NAFLD 発症時にコレステロール合成抑制作用をもつ食品成分を見出している。これらの知見は栄養化学の発展に寄与する価値ある業績と認める。

よって，本研究者は博士（農学）の学位を得る資格を有するものと認める。