

包括的酸化脂質解析手法の開発および非アルコール性脂肪肝炎モデルマウスへの応用

齋藤, 耕太

<https://hdl.handle.net/2324/6787554>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (創薬科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏名	齋藤 耕太			
論文名	包括的酸化脂質解析手法の開発および非アルコール性脂肪肝炎モデルマウスへの応用			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	濱瀬 健司
	副査	九州大学	教授	王子田 彰夫
	副査	九州大学	教授	松永 直哉
	副査	九州大学	准教授	石井 祐次

論文審査の結果の要旨

生体内には様々な脂質分子が存在し、それらは膜の構成成分やエネルギー源として生体維持機能を有している。一方で、脂質は非常に酸化されやすく、生体内で生じた活性酸素種 (Reactive oxygen species: ROS) と反応し、脂質過酸化反応 (Lipid peroxidation: LPO) が惹起されると、多様な酸化修飾を受けた酸化脂質が生成・蓄積する。近年、これら酸化脂質が、炎症亢進や細胞死誘導に寄与するとともに、疾患への関与も報告されていることから、酸化脂質分子種の解析は疾患の発症・進展機序解明に大きく貢献すると考えられる。

一方、生体内にて生成される酸化脂質は、LPO の複雑な反応機序に加え、生体脂質の多様性から、その数は膨大になることが予想される。さらに酸化脂質は、酸化修飾構造や脂質クラスによって、異なる生理活性を有することが報告されていることから、疾患発症時には、種々の酸化脂質が複合的に作用し、病態形成に寄与すると考えられる。それに対し、従来の酸化脂質研究では、既に生理活性が報告されているような特定の分子のみが着目されてきたため、疾患発症時にどのような酸化脂質がいつ・どこで・如何にして生じているのかについて詳細なメカニズムは不明であった。このような限定的な解析が行われてきた背景として、多様な酸化脂質の構造情報ならびにその分析法が不足していることが挙げられる。つまり、酸化脂質の構造情報を網羅的に獲得し、それらを応用した解析手法を確立できれば、生体内酸化脂質の包括的解析が可能になる。

ここで、非アルコール性脂肪肝炎 (Nonalcoholic steatohepatitis: NASH) は、脂肪肝形成を特徴とした慢性肝疾患である。本疾患は、肝硬変や肝がんといった重篤な肝疾患のリスクファクターとなり得るため、その予防法ならびに治療法の開発が望まれている。NASH の進行には、LPO の関与が示唆されている一方で、実際に患者やモデル動物等でその生成が報告されたのは、ごく一部の LPO 産物に限られていた。つまり、本疾患における酸化脂質形成の全貌は不明であり、それらを包括的に解析することは、LPO 進行機序ひいては NASH 発症進展機序解明の大きな前進につながる。

以上の背景から、申請者は、酸化脂質の包括的解析技術を用いた NASH 発症・進展機序解明を達成するために、以下の研究を行った。

1) 包括的酸化脂質解析手法の開発

2) NASH モデルマウスにおける病態関連酸化脂質の探索ならびにその生成機序解明

1) について、申請者は、所属研究室にて既に明らかとされていた酸化脂質の酸化修飾パターンと、構造推定法を組み合わせることによって、生体内酸化脂質の推定構造情報を網羅的に獲得した。さらに、それら構造情報を用いた生体内酸化脂質の構造同定法を提案し、それを実際の疾患モデル試料へと応用することで、その有用性について評価した。結果、NASH モデルマウス肝臓中にて生成する酸化リン脂質 (oxPL) および酸化トリグリセリド (oxTG)、計 132 種 (新規 60 種) の構造同定を達成した。

2) では、1) で同定した酸化脂質分子を標的として、酸化脂質の包括的変動評価を行うことで、

NASH モデルマウスにおける LPO 進行機序解明を行った。病態進行度の異なる NASH モデルマウスを作製し、各モデルマウスの肝臓に対し、包括的酸化脂質解析を実施したところ、oxTG が、肝障害が現れ始める病態早期段階において顕著に増加することを明らかにした。一方で、oxPLs は、炎症や肝線維化が確認されるような病態となって初めて増加することを示した。また、細胞オルガネラの分取および LPO イメージングの検討から、本 NASH モデルマウスの肝臓では、脂肪滴において oxTG が産生すること、さらには、脂肪滴内にて LPO が発生することを明らかにした。加えて、脂肪滴 LPO の誘導因子としてミトコンドリア ROS を同定した。

以上、申請者が確立した酸化脂質解析手法は、疾患発症時における酸化脂質形成の包括的理解を可能とし、結果、これまで明らかとされていなかった LPO 進行機序解明を達成している。今後、本解析法を酸化ストレス疾患モデル動物に応用することで、疾患発症の原因分子や、バイオマーカー候補分子となりえる新規酸化脂質の探索、さらには酸化脂質を標的とした新たな医薬品開発が期待される。これらのことから、申請者は博士（創薬科学）の学位を授与するに相応しいと判断した。