

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

①・乙	氏 名	狩 野 園 子
学 位 論 文 名	A Diet High in Glucose and Deficient in Dietary Fibre Causes Fat Accumulation in the Liver without Weight Gain	
学位論文審査委員	主 査	松本 健一 印
	副 査	石原 俊治 印
	副 査	横田 茂文 印

論文審査の結果の要旨

現代人の食生活は高脂肪、糖過多、食物繊維不足になりがちで、このような食生活が誘発する脂肪肝は肝臓、心疾患のリスクを高めることが示唆されている。欧米型の食生活に多い高脂肪食についてはこれまで脂肪肝との関連性が数多く検討されてきた。一方で近年の東アジアで増加している糖過多かつ食物繊維不足の食生活については、脂肪肝へ及ぼす影響を検討した報告は極めて少ない。そこで本研究では食物繊維を完全に欠損させることによる肝臓への脂肪蓄積の影響を、マウスを用いて検討した。飼料中の食物繊維欠損によるカロリー減少をグルコースで補った糖含有の飼料（以下 F(-)HGD と表記）を1週間給餌したところ、正常食対照群と比較して肝臓のトリグリセライド量増加と脂肪滴面積の増加が認められた。一方で F(-)HGD 群では体重、精巣上体周辺脂肪量、血中脂質量のいずれについても対照群と比較して有意な変化は認められず、耐糖能異常も生じていなかった。肝臓内におけるトリグリセライドの蓄積に関連する因子を明らかにするため、マイクロアレイにより肝臓での発現変動遺伝子を網羅的に解析したところ、F(-)HGD 群では lipid metabolisms 関連遺伝子群が最も多く発現変動していた。それらの遺伝子群のうちトリグリセライド合成と代謝に関連する遺伝子に着目したところ、その多くは de novo lipogenesis に関連する遺伝子であった。特にトリグリセライド合成に直接関わる因子として fatty acid synthase、stearoyl-CoA desaturase-1、acetyl-CoA carboxylase の肝臓中でのタンパク質量を測定したところ、いずれも増加していることが確認された。以上の結果から、食物繊維欠乏と糖負荷によって全身的な代謝異常を伴わず、de novo lipogenesis の亢進による短期間での肝臓への脂肪蓄積が誘発されることが示唆された。これらの知見は、高脂肪やカロリー過多でなくとも、食物繊維不足と糖過剰の食事が脂肪肝の温床になる可能性を示すものである。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、マウスへのF(-)HGD食餌により、体重増加や耐糖能異常を伴わない肝臓への脂肪蓄積を見出し、生化学的な詳細な解析によりその原因となる因子を同定した。本研究は食物繊維不足と糖負荷による脂肪肝誘発の新たなメカニズムを分子レベルで明らかにしたものであり、審査時の質疑応答も適切で関連知識も豊富なことから、学位授与に値すると判断した。（主査：松本 健一）

申請者は、食物繊維不足が脂肪肝の一因となる可能性を研究し、マウスへの食物繊維欠損飼料投与が de novo lipogenesis の亢進を介して短期間で肝脂肪蓄積を誘発することを明らかにした。本研究成果は脂肪肝の新たな病態解明に寄与すると考えられる。申請者の本領域に関する知識も十分であり、学位授与に値すると判断した。（副査：石原 俊治）

申請者は、食物繊維欠損飼料の摂取で肝臓に脂肪蓄積が生じることを示し、それは肝臓における脂肪合成の亢進が原因であることを示唆した。これは食物繊維不足が肝臓疾患の要因となる重要な知見である。関連した知識も十分であり、学位授与に値すると判断した。（副査：横田 茂文）

（備考）要旨は、それぞれ400字程度とする。