

# 学位論文審査の要旨

学位申請者	鈴木 祥菜 ライフサイエンス専攻 2016年度生		論文題目	非アルコール性脂肪性肝炎に対する コレウス・フォルスコリ抽出物の影響
審査委員	主 査:	村田 容常 教授	インターネット 公表	学位論文の全文公表の可否 : 否
	副 査:	森光 康次郎 教授		「否」の場合の理由
	副 査:	飯田 薫子 教授		<input type="checkbox"/> ア. 当該論文に立体形状による表現を含む
	審査委員:	小林 哲幸 教授		<input type="checkbox"/> イ. 著作権や個人情報に係る制約がある
	審査委員:	千葉 剛 部長 (国立健康・栄養研究所)		<input type="checkbox"/> ウ. 出版刊行されている、もしくは予定されている
学位名称	博士 (学術)	(Ph. D. in Nutrition)		<input checked="" type="checkbox"/> エ. 学術ジャーナルへ掲載されている、もしくは予定されている
				<input type="checkbox"/> オ. 特許の申請がある、もしくは予定されている
※本学学位規則に基づく学位論文全文の インターネット公表について				

## 学位論文審査・内容の要旨

非アルコール性脂肪性肝疾患やその進行形である非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は近年世界中で広がっている。NASHの治療は食事療法および運動療法を基本として行われるが、肥満、脂質代謝異常症、糖尿病などの合併症を引き起こしている場合が多く薬物療法が行われる。一方、体重減少をもたらすサプリメント素材としてコレウス・フォルスコリ抽出物(CFE)が人気となっていて肥満を呈するNASH患者では、このCFEサプリメントの利用が懸念されている。本研究ではこのコレウス・フォルスコリに注目し、食事性NASHモデルマウスを用いてNASHの進行度の違い、食事療法または/および運動療法に対するCFE摂取の影響を明らかにすることを目的としている。

まず薬物代謝酵素であるシトクロムP450(CYP)の変動を検討したが、NASH食を与えると発症前、発症時いずれにおいても肝ミクロソームCYP1A1、CYP1A2およびCYP3Aの活性を増加させ、CYP2C活性を低下させた。また実際にスタチン系の薬物を投与した場合薬効に影響をもたらすことを確認した。次にマウスモデルのNASH発症前および発症時にCFEまたはCFE中の有効成分とされるフォルスコリンを摂取させた場合のNASHの病態および薬物代謝酵素へ及ぼす影響を検討した。その結果、CFEまたはフォルスコリンを摂取させた場合、体重および内臓脂肪重量の増加ならびに肝TGの蓄積を抑制した。一方、CFEは肝ミクロソームCYP1A1、CYP1A2およびCYP3Aの活性を増加させた。フォルスコリン摂取による薬物代謝酵素の変動は見られなかった。このことはNASHの発症前/発症と同時にCFEを摂取するとNASHの発症および進行を抑制する可能性があるが、薬物代謝酵素を変動させることを示している。次にNASH治療時のCFE摂取の影響を明らかとするため、NASH発症後に食事療法または/および運動療法を行うと同時にCFEを併用摂取した場合の影響を検討した。その結果、NASH発症後の食事療法中のCFE摂取は食事療法による肝臓の炎症性遺伝子発現および肝TGの蓄積の改善効果を減弱させた。食事療法または運動療法による薬物代謝酵素の変動は見られなかったが、食事または/および運動の治療と同時にCFE摂取するとCYP1A1など複数のCYP活性を増加させた。このことは食事療法時のCFEの摂取は、NASH改善を抑制するだけでなく薬物治療を行う際にも影響をもたらす可能性を示している。

2019年12月27日、2020年1月14日、1月30日と3回の学位論文審査委員会を開き審査した。1月14日の第2回審査では本人による発表を行い、1月30日の第3回審査の前には公开发表を行った。2回目の審査会においては本人による口頭発表および質疑応答を行い、NASH発症のための給餌条件やCYP活性の変動にないする意義付けなどについて議論がなされた。論文の構成、表現法などに対する指摘があった。その後それらに対応して論文を修正した。公开发表会における発表ならびに質疑に対する応答もふさわしいものであった。また、本論文の内容はすでに英文の学術論文1報(*Endocrinology and Metabolic Syndrome*, 4,1-7, 2015)及び和文の学術論文1報(*YAKUGAKU ZASSHI*, 136, 1297-1305, 2016)として発表され、さらに英文学術論文1報として、*Journal of Nutritional Science and Vitaminology*に印刷中となっている。以上の結果より本審査委員会は全員一致で本論文が人間文化創成科学研究科の学位、博士(学術)(Ph.D. in Nutrition)にふさわしいと判定した。