

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙医第 1765号	氏名	清水 真祐子
審査委員	主査 富田 江一 副査 野間口 雅子 副査 沼田 周助		

題目 Brain-derived neurotrophic factor knock-out mice develop non-alcoholic steatohepatitis

(脳由来神経栄養因子のノックアウトマウスは非アルコール性脂肪肝炎を発症する)

著者 Mayuko Ichimura-Shimizu, Masami Kojima, Shingo Suzuki, Misaki Miyata, Yui Osaki, Konomi Matsui, Toshiyuki Mizui and Koichi Tsuneyama

2023年10月2日発行 Journal of Pathology 第261巻第4号
465ページから476ページに発表済

DOI: 10.1002/path.6204

(指導教授 常山 幸一)

要旨 非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) は肝臓において脂肪変性に加えて炎症や線維化を呈する進行性の疾患であるが、その発症機序には未だ不明な点が多い。脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) は脳における神経細胞の生存、分化、シナプス可塑性を促進する成長因子として発見され、うつ病や双極性障害など様々な精神疾患の病態形成に関与することが知られている。近年、BDNFシグナルは摂食調節やエネルギー代謝にも関与することが明らかとなった。本研究ではBDNF機能の障害は脳だけでなく末梢臓器の疾患にも関与するとの仮説をたて、BDNFヘテロノックアウト (BDNF^{+/-}) マウス、および前駆体BDNFが成熟型BDNFに非効率的に変換され

る遺伝子改変マウスである proBDNF-ノックイン (BDNF^{+pro}) マウスの2種類のBDNF発現低下モデル動物を用いて、病理学的、分子生物学的に肝臓をはじめとする末梢臓器の病態を検討した。

得られた結果は以下の通りである。

1. BDNF発現低下を示す2種類のマウスは、いずれも肝臓にNASHが発症し、NASHの臨床的特徴である肥満、高血糖および高インスリン血症を示した。
2. 遺伝子オントロジー解析では、BDNF^{+/-}マウス肝において脂質代謝障害、好中球の凝集および酸化ストレスの亢進に關与する遺伝子の変化が確認され、BDNF発現低下による肝病態がNASHの表現型と合致していた。
3. BDNF^{+pro}マウスに10週間の摂食制限を行ったところ、自由摂食マウスに比較して体重増加や血糖値上昇、肝脂肪化は抑制されたが、好中球浸潤などの炎症が確認された。

以上より、BDNFの低下は食欲中枢に抑制的に作用することで、過食を介して肥満や血糖値上昇・肝脂肪化をきたすと同時に、過食に依存しない経路でも肝臓に炎症を誘導し、間接的および直接的にNASHの表現型を形成する可能性が示された。以上の成果は、BDNFの末梢臓器での役割の一端を示しており、今後ますます増加が懸念されるNASHの予防・治療法の確立に新しい視点を与えるものであることから、その臨床病理学的意義は大きく学位授与に値すると判定した。