

氏名	片山晶博
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第5266号
学位授与の日付	平成28年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Beneficial impact of Gpnmb and its significance as a biomarker in nonalcoholic steatohepatitis (非アルコール性脂肪肝炎治療におけるGpnmbの有用性とバイオマーカーとしての意義)
--------	--

論文審査委員	教授 岡田 裕之 教授 竹居 孝二 准教授 増山 寿
--------	----------------------------

学位論文内容の要旨

肥満ラットの内臓脂肪組織で発現上昇する Gpnmb (Glycoprotein non-metastatic melanomal protein B)を同定した。Gpnmb は I 型膜蛋白で多様な細胞, 組織での発現が確認され, その可溶性分泌型の存在が報告されているが肥満での役割は不明である。Gpnmb の R150X 変異を有する DBA/2J マウスから Gpnmb 欠損マウスを, さらに aP2 プロモーターを用いて Tg マウスを作製した。さらに, マウスおよびヒトで血清 Gpnmb を測定した。高脂肪高蔗糖食飼育下で Gpnmb 欠損マウス, Tg マウスとも野生型と比較して体重・脂肪重量に差はなかったが, Tg マウスで肝への脂肪沈着, 肝線維化が抑制された。また, ヒト NAFLD 患者において血清 GPNMB が高値であった。可溶性分泌型 GPNMB は NAFLD の進行を予測するバイオマーカーや NAFLD に対する治療ターゲットになりうると考えられた。

論文審査結果の要旨

肥満ラットの内臓脂肪に増加する I 型膜蛋白である Glycoprotein non-metastatic melanomal protein B (Gpnmb) を発見し, マウスでの動物実験により非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の進行抑制に作用することを証明し, また, 過剰発現させた Gpnmb は肝臓内のマクロファージや星細胞に存在し, calnexin と結合することによって酸化ストレス, 脂肪沈着, 繊維化を抑制することを明らかにした。さらにヒト NAFLD の進行と血清 Gpnmb 値が相関することも証明した。近年, NAFLD は慢性肝疾患の主因となりつつあり, さらに増加する傾向にある。NAFLD のなかで進行性非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の確定診断には侵襲的な肝生検が必要であるが, この Gpnmb が非侵襲的な方法で診断できる新たなバイオマーカーとなりうることを示した画期的な研究である。よって, 本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。