

氏名	佐藤 生弥
授与した学位	博士
専攻分野の名称	保健学
学位授与番号	博甲第6869号
学位授与の日付	令和5年 3月24日
学位授与の要件	保健学研究科 保健学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Suppression of nitric oxide synthase aggravates non-alcoholic steatohepatitis and atherosclerosis in SHRSP5/Dmcr rat via acceleration of abnormal lipid metabolism (一酸化窒素合成酵素の抑制は SHRSP5/Dmcr ラットにおける脂質代謝異常の促進を介して非アルコール性脂肪肝炎およびアテローム性動脈硬化症を悪化させる)
論文審査委員	教授 横田 憲治 准教授 石川 哲也 准教授 勝山 恵理

#### 学位論文内容の要旨

非アルコール性脂肪肝炎（NASH）は、心血管疾患（CVD）の発症率を高めることが知られている。脂質やコレステロールの代謝異常は両疾患に共通する増悪因子であり、近年、一酸化窒素（NO）との関係が示唆されている。NO合成阻害が脂肪肝や高コレステロール血症を誘引することが報告されているが、その詳細な機序は明らかとなっていない。本研究ではNASHとアテローム性動脈硬化症を併発するモデルラットにNO合成酵素阻害剤を投与し、脂質・コレステロール代謝におけるNOの働きを検討した。NO合成阻害は、中性脂肪の合成や腸からのコレステロール吸収を促進し、血中コレステロール濃度を顕著に増加させた。肝臓では脂質沈着と線維化領域が増加し、NO合成阻害によるNASHの増悪を認めた。またNO合成阻害により、動脈における酸化ストレスと脂質沈着が増加した。以上より、NO合成阻害は脂質およびコレステロールの代謝異常を介して、NASHとアテローム性動脈硬化症を同時に悪化させると考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

この論文は、非アルコール性脂肪肝（NASH）とアテローム性動脈硬化を併発するモデルラットにNO合成酵素阻害剤（L-NAME）を投与し、脂質・コレステロール代謝におけるNOの働きを検討した。NO合成阻害は、中性脂肪の合成や腸からのコレステロール吸収を促進し、血中コレステロール濃度を顕著に増加させた。NO合成酵素阻害は、肝臓の脂質沈着と繊維化を増悪させた。また、動脈では、酸化ストレスと脂質沈着が増加した。NO合成酵素は、NASHとCVDを増加させることを証明した。この結果はPharmacological Reports誌に掲載され、博士論文として審査の結果、これを認め、博士の要件を満たすと判断した。