

おぼら のりゆき

氏 名 小原 範之
学位の種類 博士 (医学)
学位授与年月日 平成22年3月25日
学位授与の条件 学位規則第4条第1項
研究科専攻 東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目 トランス脂肪酸高含有食による非アルコール性脂肪性肝疾患の
マウスモデル作成とその機序の検討
論文審査委員 主査 教授 下瀬川 徹
教授 片桐 秀樹 教授 永富 良一

論文内容要旨

背景: NAFLD (Nonalcoholic fatty liver disease: 非アルコール性脂肪性肝疾患) は食事の欧米化や、運動量の低下などの生活習慣の変化を反映した肥満に伴い増加傾向であり、その一部は肝硬変や肝がんへ進行しうる NASH (Nonalcoholic steatohepatitis: 非アルコール性脂肪性肝炎) の病態をとることが知られているが、その進展機序は未知の部分が多い。また、スナックやファーストフードに多く含まれるトランス脂肪酸は肥満や冠動脈疾患の危険因子であることが知られているが、肝臓に及ぼす影響はまだ十分に検討されていない。

目的: 本研究ではマウスモデルを用いて、トランス脂肪酸高含有食が肝臓に脂肪沈着と炎症を引き起こし、NAFLD/NASH 発症に関与するかを検討した。

方法: トランス脂肪酸をほとんど含まないコントロールの天然菜種油と、トランス脂肪酸を多く含む菜種油水素添加油を用いて、それぞれ低脂肪食、高脂肪食を作成し、雌性 C57BL/6 マウスに 24 週間与え、肝組織、生化学、肝臓での炎症性サイトカイン、脂質代謝関連遺伝子発現の評価と肝組織の脂質解析を行い、トランス脂肪酸高含有食の肝臓に与える影響と、その機序を検討した。また、マウス肝よりクッパー細胞を単離、初代培養し、トランス脂肪酸含有培地を用いてサイトカイン産生に与える影響を検討した。

結果: トランス脂肪酸高含有の高脂肪食は、他群に比べて有意に体重、肝重量、血中トランスアミナーゼ値、トリグリセリド値、遊離脂肪酸値を増加させた。肝組織上は門脈周囲への大滴性の脂肪沈着と共に、小葉全体に著明な小滴性の脂肪沈着と、風船変性様の所見が認められたが、線維化は確認されなかった。さらに、肝組織中の総脂質とトリグリセリド蓄積量も他群に比べ著明に増加し、過酸化脂質とトランス脂肪酸の蓄積量も有意に増加していた。また、トランス脂肪酸高含有食は肝臓での炎症性サイトカイン関連遺伝子の発現には影響を与えなかったものの、複数の脂肪合成系遺伝子発現を有意に亢進させていた。一方、トランス脂肪酸高含有の低脂肪食は、低脂肪コントロール食と比較しても、体重、肝重量、トランスアミナーゼ値、トリグリセリド値などは変化せず、肝組織中への脂肪蓄積の増加も認めなかった。さらに *In vitro* では、トランス脂肪酸はシス型脂肪酸に比べクッパー細胞からの腫瘍壊死因子 α 産生を亢進させることを認めた。これらの結果から、トランス脂肪酸高含有油脂の過剰摂取は、肝機能障害を伴った NAFLD をマウスに引き起こすが、少量ではその影響は小さいことが示された。

結論: NAFLD、NASH の病態を研究するために多くの動物モデルを用いた研究が行われているが、ヒトでの病態を十分に反映したモデルが確立していないため、病態の解明が進んでいない。本研究により、トランス脂肪酸高含有油脂の過剰摂取が NAFLD の病態に関与する可能性が示され、その機序を検討することで病態解明に役立つものと考えられた。

審査結果の要旨

博士論文題名.....トランス脂肪酸高含有食による非アルコール性脂肪性肝疾患の
マウスモデル作成とその機序の検討
所属専攻・分野名.....医科学 専攻.....消化器病態学 分野.....
氏名.....小原 範之

食生活の欧米化や運動量の低下などの生活習慣の変化に伴い、近年肥満人口は増加し続けており、さらに耐糖能異常、高血圧、脂質代謝異常を合併したメタボリックシンドロームは全身の動脈硬化性疾患を引き起こすとされ、その対策が最も重要な課題の一つとなっている。メタボリックシンドロームの肝臓における表現型である、NAFLD (Nonalcoholic fatty liver disease: 非アルコール性脂肪性肝疾患) も同様に増加傾向であり、最も罹患率の高い肝疾患と考えられているが、何故その一部が肝硬変や肝がんへ進行しうる NASH (Nonalcoholic steatohepatitis: 非アルコール性脂肪性肝炎) の病態をとるは十分に知られておらず、その進展機序の解明が切望されているところである。

トランス脂肪酸はファーストフードやスナック菓子などに多く含まれ、日常的に摂取しうる油脂であるが、この摂取は脂質代謝異常や耐糖能障害、肥満などメタボリックシンドロームを引き起こし、冠動脈疾患の危険因子になるとして欧米を始めとして世界的に使用制限されるようになってきている。しかし、このトランス脂肪酸高含有油脂が、肝臓に与える影響はまだ十分に知られていなかった。

本論文では、トランス脂肪酸高含有油脂をマウスに過剰摂取させることで、体重、肝重量が著明に増加するなどの身体的所見に変化が起きること、肝機能値を著明に上昇させること、コレステロール値を変化させ、総コレステロール/HDL コレステロール比を上昇させ、トリグリセリド、遊離脂肪酸を上昇させるなど、生化学所見にも影響を与え、肝組織でも著明な脂肪沈着と肝細胞変性を引き起こすなど、多くの変化が引き起こされることが示すことができた。その機序として、肝組織での脂肪合成系遺伝子発現が亢進することで肝臓への脂肪蓄積を亢進させた可能性があることを示した。また、著明な肝機能障害が起きた機序として、肝臓への過酸化脂質蓄積の亢進が起きていることとの関与を示した。さらに、肝組織中の脂肪酸組成の解析によって、トランス脂肪酸高含有油脂を摂取することでトランス脂肪酸の蓄積と共に、アラキドン酸が低下するという特徴的な変化を新たな発見をしている。

トランス脂肪酸摂取と炎症との関わりをさらに検討するため、マウスの肝組織から分離した初代クッパー細胞を用いて、トランス脂肪酸含有培地で培養することにより、トランス脂肪酸がクッパー細胞からの TNF α 産生を亢進させるという、新たな知見を得ている。本論文はトランス脂肪酸摂取が NAFLD の病態に影響を及ぼすことを示したうえ、その機序解明のため十分な研究を行った。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。