

論文審査の要旨

報告番号	総研第 273 号	学位申請者	有馬 志穂
審査委員	主査	大石 亮	学位 博士 (医学)
	副査	堀内 正久	副査 西尾 善彦
	副査	谷本 昭英	副査 山本 裕之

Hypertension exacerbates liver injury and hepatic fibrosis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet in rats

(高血圧はコリン欠乏アミノ酸置換食による肝炎と肝線維化を増悪させる)

肥満、糖尿病や高血圧などの生活習慣病は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と関連し、生活習慣病の合併数が多いほど NAFLD の病態が進展する。しかし、高血圧が NAFLD の病態進展にどのように影響するかは十分解明されていない。そこで学位申請者らは高血圧自然発症ラット (SHR) に高塩分負荷により高血圧を誘発し、さらにコリン欠乏アミノ酸置換食 (CDA) を投与することで脂肪肝と肝線維化を誘導し、高血圧が脂肪肝と肝線維化に与える影響を検討した。肝脂肪化は Oil red O 染色と肝中性脂肪含有量で、肝線維化は Sirius red 染色と Azan 染色で、遺伝子発現はリアルタイム PCR 法で評価した。インスリン抵抗性指数は空腹時血糖 (mg/dl) × 血清インスリン (mU/ml) / 405 で算出した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

CDA8 週投与モデルにおいて、高塩分食群は普通塩分食群と比較して、

- 1) ALT は有意に高値、ALP は高い傾向であり、インスリン抵抗性指数は有意に高値であった。
- 2) 肝脂肪化の程度に差はなかった。
- 3) 肝での IL-10 と H₀-1 の遺伝子発現は有意に低かった。

CDA24 週投与モデルにおいて、高塩分食群は普通塩分食群と比較して、

- 1) Sirius-red 染色と Azan 染色による陽性面積がいずれも有意に拡大し、肝線維化が促進していた。また、肝での TGF- β 1 と TIMP-1 の遺伝子発現は高い傾向であった。
- 2) 肝での α SMA の遺伝子発現が有意に増加し、活性化肝星細胞が増加していることが示唆された
- 3) 肝での IL-10 と H₀-1 の遺伝子発現は有意に低かった。

高血圧は脂肪肝の発症や脂肪沈着の程度への影響は少ないと考えられた。一方、高血圧はインスリン抵抗性の増悪や IL-10 と H₀-1 の遺伝子発現低下による抗炎症作用の抑制を介して肝障害や肝線維化を増悪させると考えられた。

本研究は、高血圧と NAFLD との関連を高血圧動物モデルで検討したものであり、その結果、高血圧は two hit theory の second hit として作用することが示唆され、インスリン抵抗性の増大や IL-10 と H₀-1 の発現低下を介した機序が存在する可能性を明らかにした点で興味深い。また、適正な血圧コントロールは高血圧を有する NAFLD/NASH 患者の肝炎や肝線維化の予防につながると考えられ、本研究は、臨床的意義が高い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。