

論文審査の要旨

報告番号	総研第 366 号	学位申請者	小菌 雅哉
審査委員	主査	堀内 正久	学位
	副査	夏越 祥次	副査
	副査	大石 充	副査
			博士 (医学)
			西尾 善彦
			門野 潤

Antihypertensive therapy improves insulin resistance and serum levels of interleukin-6 and -10 in spontaneously hypertensive rats with steatohepatitis

(降圧療法は、脂肪肝炎を誘導した高血圧モデルラットのインスリン抵抗性、および血清中の IL-6 と IL-10 濃度を改善する)

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は、メタボリックシンドロームの肝臓での表現型と考えられ、メタボリックシンドロームの基本病態であるインスリン抵抗性 (IR) や高血圧は、NASH の肝線維化進展や心血管疾患死亡の危険因子と考えられている。しかし、NASH の病態に高血圧と IR がどのように関連してい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 (HS) とコリン欠乏アミノ酸置換食 (CDAA) を投与し、重度高血圧を伴う脂肪肝炎を誘導し、脂肪肝炎における高血圧の病態への関与および降圧薬の効果を明らかにすることを目的に研究を実施した。7 週齢雄の SHR に普通塩分 (0.27%) 又は HS (8%) 含有の普通食を 6 週間投与した。その後 5 群 (各群 10 匹ずつ) に分け、普通食、CDAA、CDAA+HS、CDAA+HS+アムロジピン (10mg/kg/day)、CDAA+HS+ヒドララジン (20mg/kg/day) を 8 週間投与した。その結果、以下の知見が明らかにされた。

(1) CDAA 群と CDAA+HS 群の検討では、血圧は血清 ALT、ALP、空腹時血糖、インスリン、および IR 指数 (HOMA-IR) と有意に正の相関を示した。

(2) 5 群間で検討すると、血清 ALT は降圧薬による有意な変化を認めなかったが、CDAA と HS 投与により上昇した血清 ALP、空腹時血糖、インスリン、および HOMA-IR は降圧薬により有意に低下した。

(3) 血清 IL-6 濃度は、普通食群と比較して CDAA 群で有意に上昇し、CDAA+HS 群ではさらに上昇し、降圧薬は血清 IL-6 濃度の上昇を抑制した。また、血清 IL-10 値は、降圧薬によって増加傾向を示した。

(4) 肝組織中の CD68 陽性細胞数および Monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 蛋白濃度は、普通食群と比較して CDAA 群で増加し、CDAA+HS 群ではさらに増加したが、降圧薬は CD68 陽性細胞数の増加を抑制した。

(5) 普通食群と比較して、CDAA+HS 群の脾細胞中 CD4 + CD25 + T 細胞および CD4 + CD25 + Foxp3 + T 細胞の割合は減少し、アムロジピンによってその割合は増加傾向を示した。

【結論及び考察】炎症性サイトカインである血清 IL-6 は、NAFLD 患者で高値であり、マウスを用いた検討では IL-6 は IR を増悪させ、IL-6 誘導によるインスリン感受性低下とインスリンシグナル低下を IL-10 は抑制すると報告されている。本研究では、高血圧を誘導することで IR の増悪と血清 IL-6 の上昇を認めた。また、降圧薬は IL-10 の増加、IL-6 の低下、IR の改善、肝マクロファージ数の減少および肝 MCP-1 の上昇抑制を示した。以上より、高血圧が血清 IL-6 上昇を介して IR を増悪させ、降圧療法が IL-6 低下や IL-10 増加を介して IR を改善し、肝障害を改善させた可能性が考えられた。さらに、今回用いた高血圧モデルにおける IR や血清 IL-10 の増加に脾細胞中の制御性 T 細胞が関連していることが示唆された。高塩分負荷による重度高血圧は、免疫学的機序を介して CDAA 食投与下での高血圧自然発症モデルラットの肝障害や IR の増悪因子となる可能性が考えられ、メタボリックシンドローム合併 NASH 患者における高血圧治療の有用性が示唆された。

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。