

# Abnormality of Autophagic Function and Cathepsin Expression in the Liver from Patients with Non-alcoholic fatty liver disease

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2013-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 福生, 有華 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001361">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001361</a>

順天堂大学 博士(医学)

氏名 福生 有華

論文題名 Abnormality of Autophagic Function and Cathepsin Expression in the Liver from Patients with Non-alcoholic fatty liver disease

(非アルコール性脂肪性肝疾患患者におけるオートファジー機能とカテプシン発現の異常について)

#### 論文内容の要旨

細胞内蛋白分解機構の一つであるオートファジーは、変性蛋白や障害ミトコンドリア除去など細胞内恒常性を維持する上で重要な働きをしている。最近の肥満モデルや細胞を用いた研究では、肝脂肪化によってオートファジー機能が障害されることが報告されている。今回我々は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 患者におけるオートファジー機能とリソソーム蛋白分解酵素カテプシン B, D, L の発現について他の慢性肝疾患と比較検討した。

対象疾患は肝生検を行った慢性肝炎患者 (B 型肝炎 16 人, C 型肝炎 20 人, NAFLD 22 人, 原発性胆汁性肝硬変 23 人) 81 名とコントロール群として大腸癌肝転移症例 10 名である。オートファジー発現を評価するために電子顕微鏡観察を行い肝細胞 1 細胞あたりのオートファゴソーム数を計測した。また免疫組織染色にて肝組織切片の p62, カテプシン B, D, L の発現を評価し、発現強度を KS400 にて解析し数値化した。

オートファゴソーム数は C 型肝炎 ( $12.8 \pm 5.56/\text{cell}$ ) と NAFLD ( $13.8 \pm 5.94/\text{cell}$ ) が B 型肝炎 ( $5.1 \pm 2.17/\text{cell}$ ) や原発性胆汁性肝硬変 ( $5.9 \pm 2.95/\text{cell}$ ) と比較して有意に増加していた。一方、NAFLD では症例の約 68% に肝細胞内 p62 凝集体が観察されるのに対し、B 型肝炎では約 25%, C 型肝炎では約 15%, 原発性胆汁性肝硬変では約 5% に認められる程度であった。カテプシン B, D, L 発現はコントロールと比較し NAFLD で有意な低下を認めたのに対し B 型肝炎や原発性胆汁性肝硬変ではコントロール群と差がなく、C 型肝炎では、カテプシン D 発現が増加したが、カテプシン B, L はコントロール群と差がなかった。

NAFLD では他の慢性肝炎と比較しカテプシン発現低下と p62 凝集が認められた。カテプシンはオートファジー蛋白分解において重要な役割を果たし、オートリソソーム膜分解にも関わることから肝脂肪化によるカテプシン発現低下がオートファジーの蛋白分解機能を抑制しオートリソソームが細胞内に消化されず残留したものと推測された。また肝細胞内 p62 蛋白の蓄積は Nrf2 蛋白の核内移行を惹起し肝発癌を誘導することが報告されていることから NAFLD におけるオートファジー機能不全は肝障害や肝発癌に寄与している可能性が示唆された。