

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1580 号

Sodium 4-phenylbutyrate prevents murine dietary steatohepatitis caused by *trans*-fatty acid plus fructose

(トランス脂肪酸+フルクトース誘導脂肪性肝炎に対する 4 フェニル酪酸の抑制効果)

森永 真紀 (もりなが まき)

博士 (医学)

論文内容の要旨

小胞体ストレスや酸化ストレスは非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の進展に関与するとされており、遊離脂肪酸はこれらのストレスの一因と考えられている。トランス脂肪酸は動脈硬化を惹起し心筋梗塞の発症リスクを増加させることが明らかになっているが、肝細胞へのストレス負荷や NASH の病態において果たす役割については未解明である。4-フェニル酪酸 (PBA) は化学シャペロンの一つで、蛋白の誤った折り畳みを減らし、小胞体ストレスを抑えると報告されている。この研究の目的は、NASH に対する小胞体ストレスをターゲットとした化学シャペロンの治療効果を、トランス脂肪酸+フルクトース負荷肥満モデルマウスおよび初代培養肝細胞を用いて検討することである。KK-A^y マウスにエライジン酸 (トランス脂肪酸) を 4 週間摂取させることにより、肝組織には小滴性脂肪化が起きたが、重度の肝障害は起こらなかった。しかしエライジン酸に加え、4%のフルクトースを含む水を飲ませたところ、重度の脂肪化とアポトーシスが引き起こされた。免疫組織化学染色では、エライジン酸とフルクトース両者の負荷により、フルクトース単独を負荷した群と比べて酸化ストレスおよび JNK のリン酸化が亢進し、アポトーシスが惹起された。PBA による治療はこれらの脂肪化、酸化ストレス、アポトーシスを抑えた。ウェスタンブロットではエライジン酸により ER ストレスのマーカーである eIF2 α のリン酸化および GRP78 の発現が増加し、これらが PBA により抑制されることが示された。初代培養肝細胞において、エライジン酸とオレイン酸 (シス脂肪酸) をそれぞれ 1 mM 負荷して培養し、その後少量の *t*BuOOH (20 μ M) を加え経時的な細胞死を観察したところ、エライジン酸負荷群で酸化ストレスへの応答性が顕著に亢進しており、PBA により抑制されることが示された。ウェスタンブロットではエライジン酸負荷群でリン酸化 eIF2 α と GRP78 の発現が増加した。結論として、エライジン酸は KK-A^y マウスと初代培養肝細胞の両者において肝細胞の脂肪化と ER ストレスを誘導し、ストレス応答性の亢進を介した細胞死を引き起こすこと、PBA がその過程を抑えることが分かった。これらの発見から、トランス脂肪酸の摂取は NASH の誘因の一つとなること、PBA を用いた抗 ER ストレス療法が NASH に効果的であることが明らかとなった。