

# The formation of p62-positive inclusion body is associated with macrophage polarization in non-alcoholic fatty liver disease

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2016-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 福嶋, 浩文 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001832">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001832</a>

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1689 号

The formation of p62-positive inclusion body is associated with macrophage polarization in non-alcoholic fatty liver disease

(非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) における p62 陽性封入体形成とマクロファージ分極との関連性の検討)

福嶋 浩文 (ふくしま ひろふみ)

博士 (医学)

### 論文内容の要旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の一部は肝硬変、肝癌へ進展する病態であり、単純性脂肪肝から炎症や線維化を伴う非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) への移行には酸化ストレスや小胞体ストレス、インスリン抵抗性など複数の因子が複雑に関与している。近年、肝マクロファージ活性化が肝線維化や肝発癌に寄与することが報告された。マクロファージは機能的に炎症性サイトカインを産生する M1 型と、組織修復に関与する M2 型の二つのサブセットに分けられ、NAFLD においてはマクロファージの M1 シフトが肝炎症・線維化、発癌に大きく寄与することがわかっている。さらに結核菌や真菌などの分子パターンを認識する病原センサー Macrophage-inducible C-type lectin (Mincle) が肥満者の脂肪組織や NAFLD 肝組織におけるマクロファージ活性化に重要な役割を果たすことが報告されている。一方、NAFLD では肝細胞内に p62 陽性の蛋白凝集体形成が観察されることから蛋白分解機構オートファジーが抑制されていると考えられている。p62 蛋白は Nrf2 活性化を誘導し肝発癌に寄与するが、オートファジー機能障害だけでなく酸化ストレスや炎症によっても発現が誘導されることから、p62 蛋白凝集体形成にはマクロファージサブセット変化が重要な役割を果たしている可能性があると考え本研究を行った。

p62 凝集体を伴う肝細胞数は ALT 値、NAFLD Activity Score (NAS)、Fibrosis と有意な相関を認め、M1 マクロファージ数とも有意な相関を認めた。一方、p62 凝集体を伴う肝細胞数は M2 マクロファージ数や肝細胞内オートファジー数とは有意な相関を認めなかった。M1/M2 比も p62 凝集体形成、NAS、Fibrosis と正の相関を認めた。Mincle 発現は M1 マクロファージ数や NAS と正の相関を認めたが、M2 マクロファージ数や Fibrosis とは相関がなかった。また M1 マクロファージは、Mincle 発現細胞とは異なり、p62 凝集体を伴う肝細胞の近傍に観察される傾向にあった。

以上の検討より M1 マクロファージによる慢性炎症は NAFLD の p62 凝集体形成に重要な役割を果たすと考えられた。マクロファージの M1 シフトは NASH への移行や p62 シグナルを介した肝発癌に寄与している可能性が示唆された。