

# 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)

#### 論文審査結果の要旨

近年のライフスタイルの欧米化に伴って、日本においても肥満を中心とするメタボリックシンドロームが増加し、社会問題となっている。非アルコール性脂肪性肝疾患 NAFLD はメタボリックシンドロームの肝発現型であるが、NASH という肝炎症や線維化を伴い、肝硬変や肝癌に進展する病態が含まれている。単純性脂肪肝から NASH に移行するメカニズムは不明な点が多いが、マクロファージ活性化が重要な役割を果たしていると考えられている。一方、NASH 肝組織所見の特徴の一つとして肝細胞内蛋白凝集体 (マロリー小体) 形成があり、この構成成分の一つがオートファジーによって特異的に分解される p62 蛋白であることから肝脂肪化は、肝細胞オートファジー機能を障害すると考えられている。p62 蛋白蓄積は Nrf2 の活性化 (核内移行) を介した機序で肝発癌を誘導することが報告されているが、p62 増加はオートファジー機能障害だけでなく炎症・酸化ストレスでも誘導されることがわかっている。

本論文では NAFLD 患者の肝生検組織における M1 マクロファージ分化が NASH 移行、肝線維化や肝細胞内 p62 陽性蛋白凝集体形成と関連することを明らかにしている。NAFLD におけるマクロファージの M1 シフトは肝の慢性炎症・線維化を誘導し NASH への病態進展に寄与するだけでなく p62 蛋白蓄積を介した肝発癌誘導にも関与している可能性が示唆され臨床的にも重要な研究結果と考えられる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。