

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1817 号

The chemical chaperone 4-phenylbutyric acid prevents alcohol-induced liver injury in obese KK-A^y mouse

(肥満 KK-A^y マウスにおけるアルコール性肝障害に対する化学シャペロン 4フェニル酪酸の抑制効果)

鈴木 麻衣子 (すずき まいこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

アルコール性肝障害の薬物療法は確立されておらず、特に近年では肥満に伴うアルコール性肝障害が予後不良であることが明らかになっている。我々は肥満 KK-A^y マウスに対してエタノール (EtOH) 慢性投与 + 単回多量投与にて肥満を伴うアルコール性肝障害マウスを作成し、化学シャペロンの 4-フェニル酪酸 (PBA) を投与して肝病態への影響をみた。8 週令の KK-A^y マウスに高脂肪エタノール食 (EtOH 5%) を 10 日間与え、一部のマウスには PBA を連日腹腔内投与した。11 日目に EtOH (4g/kg BW) を単回投与し、9 時間後に肝障害を評価した。デキストリンで当カロリー置換したものを対照群とした。4-HNE とサイトケラチン 18 カスパーゼ分解産物 (ccCK18) の免疫染色を行い、肝組織内の sXBP-1、HO-1、CPT1A、TNF- α 、CYP2E1 の mRNA 発現を RT-PCR 法で測定した。EtOH 慢性 + 単回投与後、肝組織には著明な脂肪沈着が生じ、血清 ALT 値が有意に上昇した。また、ccCK18 陽性のアポトーシス細胞が増加し、TNF- α mRNA の発現増加を認めた。肝組織中の 4-HNE 陽性細胞および HO-1 mRNA が増加し酸化ストレスの増大が認められる一方で、CPT1A mRNA は減少し脂肪分解の抑制が示唆された。慢性投与のみでは血清 ALT 値や HO-1 mRNA の増大を認めなかったが、sXBP-1 mRNA の発現は増大し、小胞体ストレスの増大が示唆された。PBA 投与により慢性投与後の sXBP-1 の増大は抑制され、慢性 + 単回投与後の血清 ALT 値、4-HNE 陽性細胞数、HO-1 および TNF- α mRNA の増大および CPT1A mRNA の低下は抑制された。PBA は EtOH 慢性投与による ER ストレス増大を抑制し、単回大量投与後の脂肪分解抑制を解除し、酸化ストレス増大および肝細胞死を抑制した。一方 CYP2E1 の mRNA 発現に PBA は影響しなかった。抗 ER ストレス療法は肥満者のアルコール性肝障害に対して新規治療標的になり得る。