

# Aging exacerbates high-fat diet-induced steatohepatitis through alteration in hepatic lipid metabolism in mice

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2019-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石塚, 敬 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002266">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002266</a>

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2044 号

Aging exacerbates high-fat diet-induced steatohepatitis through alteration in hepatic lipid metabolism in mice

(加齢による肝内脂質代謝の変化を介した高脂肪食誘発性脂肪性肝炎の増悪におけるマウスを用いた検討)

石塚 敬 (いしづか けい)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

加齢は非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の独立した危険因子であるが、その機序はまだ明らかではない。本研究では食事誘発性脂肪性肝炎における脂質代謝の加齢性変化の影響についてリピドミクス解析を用いて検討した。8 週齢 (若年群) および 55 週齢 (加齢群) の雄性 C57BL6 マウスに高脂肪食 (HFD) もしくは通常食 (ND) を 8 週間摂餌させた。酸化ストレス、炎症性サイトカイン、脂質代謝に関与する因子の肝内 mRNA レベルを RT-PCR によって評価した。Sirtuin (SIRT)1 タンパクの発現はウェスタンブロット法で検出した。肝臓内の脂質組成は液体クロマトグラフィー質量分析計を用いて分析した。若年 HFD 群の肝組織は軽微な脂肪変性に留まったが、加齢 HFD 群では風船様変性を伴う著明な大滴性脂肪変性を認めた。加齢 HFD 群は若年 HFD 群に比べ、酸化ストレスや炎症性サイトカインの増大を示した。脂質代謝に関しては、加齢 HFD 群では脂質合成は亢進する一方で、 $\beta$  酸化の鈍化と肝外への脂質分泌の低下を認めた。肝臓内の脂質代謝の制御に関わる SIRT1 の発現は年齢と共に減少しただけでなく、HFD の摂取によりさらに減少した。脂質解析では、加齢 HFD 群では若年 HFD 群に比べ、一価不飽和脂肪酸を含む中性脂質 (ジアシルグリセロール DAG、トリアシルグリセロール TAG) は増加した。一方で、多価不飽和脂肪酸を含むリン脂質は加齢 HFD 群では若年 HFD 群よりも低下した。多価不飽和脂肪酸合成に関わる脂肪酸不飽和化酵素の発現は加齢 HFD 群では若年 HFD 群よりも有意に鈍化した。結論として、加齢に依存した脂質代謝の変化により、肝臓内の脂質の量的・質的变化に影響を与え、食事誘導性脂肪性肝炎をさらに増悪させたと考えられた。