

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	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002266

(所定様式⑤)

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	石塚 敬
論文題目	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)		

(論文内容の要約) (1000字~1500字)

【目的】

加齢は非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の増悪因子だが、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ポドミクス解析を用いて検討した。

【方法】

8週齢(若年群)および55週齢(加齢群)の雄性C57BL6マウスに、通常食(ND)もしくは高脂肪食(HFD)を8週間摂餌させた。4-HNE免疫組織染色で酸化ストレスを評価した。肝組織中のHO1、iNOS、TNF α 、IL-6、SREBP1c、ACC、FAS、PPAR α 、CPT1A、ApoB、Mttp、ELOVL6、SCD1、FADS1、FADS2 mRNAをRT-PCRで測定した。 β -ヒドロキシ酪酸を蛍光法で測定した。SIRT1をウェスタンブロット法で検出した。液体クロマトグラフィー質量分析計を用いて肝組織のリポドミクスを行った。

【結果】

若年HFD群は軽微な脂肪変性に留まったのに対し、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生じた。加齢HFD群は若年HFD群に比べ肝体重比は著明に増加した。若年HFD群では4-HNEの発現は軽微であったが、加齢HFD群は肝小葉中心性に強い発現を認め、HO1とiNOS mRNAの発現も有意に増加し、酸化ストレスの増加を示した。TNF α とIL-6 mRNAの発現も加齢HFD群では若年HFD群に比べ有意に増加し、炎症の増加も示した。脂質代謝に関しては、SREBP1c、ACC、FAS mRNAの発現は加齢HFD群では若年HFD群に比べ増加した。一方で、PPAR α mRNAの発現は加齢HFD群では若年HFD群に比べ有意に低下し、CPT1A mRNAの発現と β ヒドロキシ酪酸の産生は加齢HFD群では若年HFD群に比べ鈍化した。ApoB、Mttp mRNAの発現は加齢HFD群では若年HFD群に比べ有意に低下した。SIRT1の発現は加齢群により低下し、HFD摂取によりさらに低下した。脂質解析による評価では、肝組織内の中性脂質(DAG、TAG)はHFD摂取により加齢群で顕著に増加し、特に一価不飽和脂肪酸を含む中性脂質が増加した。一方で多価不飽和脂肪酸を含むリン脂質の割合は若年HFD群と比べ加齢HFD群でより低値となった。内因性一価不飽和脂肪酸合成に関与するELOVL6とSCD1 mRNAの発現は両HFD群で増加したが、特にELOVL6は加齢HFD群で有意に増加した。多価不飽和脂肪酸合成に関与するFADS1、FADS2 mRNAの発現は若年HFD群に比べ加齢HFD群では鈍化した。

【考察】

加齢HFD群では若年HFD群に比べ肝臓内での脂質合成の亢進、 β 酸化の鈍化、肝外への脂質分泌の低下を来したことによって肝臓内への脂質蓄積が顕著になったと考えられた。さらに肝臓内に蓄積した脂質は加齢HFD群では一価不飽和脂肪酸の著増のほか、不飽和化酵素の発現の低下による多価不飽和脂肪酸の低下といった脂質組成の変化を生じ、加齢による肝内脂質の量的・質的变化が惹起され、NASH進展に寄与した可能性が示唆された。