

# 胆汁酸による非アルコール性脂肪肝の発症機構の探索 ～酸化コレステロールに着目して～

応用生物科学専攻 食資源科学講座 食品栄養学 花井 健人

## 1. はじめに

胆汁酸は肝臓でコレステロールから合成される両親媒性のステロイドである。消化管において食事由来の脂質吸収を促進する作用の他、シグナル分子としての働きもある。高脂肪食の長期摂取により、体内の胆汁酸量が増加することが報告されており、胆汁酸の増加と高脂肪食摂取に伴う非感染性疾患の発症に関連があるとされている。そこで、胆汁酸を含むエサをラットに与えることで、高脂肪食長期摂取時の体内の胆汁酸量を模倣し、胆汁酸と病態発症の関係性を探った。

## 2. 方法

〈実験 1〉WKAH/HkmSlc 雄性ラットに、対照飼料またはコール酸(CA)添加食を与え、13週間飼育した。解剖後、各臓器重量、肝臓中トリグリセリド(TG)・コレステロール(Cho)・酸化コレステロール(Oxycho)を測定した。また、real time PCR法を用いて、肝臓の遺伝子発現解析を行った。

〈実験 2〉WKAH/HkmSlc 雄性ラットに、対照飼料またはCA添加食あるいはデオキシコール酸(DCA)添加食を与え、2週間飼育した。解剖後、各臓器重量、肝臓中TG・Cho・Oxychoを測定した。また、real time PCR法を用いて、肝臓の遺伝子発現解析を行った。

## 3. 結果と考察

〈実験 1〉体重、摂食量、脂肪組織重量に群間差はみられなかった。一方で、肝臓重量がCA群で有意に増加し、それに伴って肝臓中TG・Choの増加がみられた。すなわち、CAの摂取によって脂肪肝が誘導された。CA群の肝臓では、脂質燃焼に関わる遺伝子である*Cpt1*の発現低下と、種々のOxycho濃度の増加、さらには脂質合成に関わる遺伝子である*Srebp-1c*の発現上昇が観察された。これらのことから、CAによる脂肪肝発症には、脂質燃焼低下と脂質合成増加が関与すると推察された。炎症関連遺伝子の*Tnf $\alpha$* 、*Il1 $\beta$* の発現に群間差がないことから、この脂肪肝は炎症を伴わない単純性脂肪肝であると考えられた。

〈実験 2〉体重、摂食量、脂肪組織重量に群間差はなく、CA・DCA群の肝臓中TG・Choが有意に増加した。2週間の実験では明確な脂肪肝には至らないものの、CA群の肝臓での脂質蓄積が惹起されたことが示唆される。また、CA・DCA群の肝臓において、Oxychoの中では4 $\beta$ ヒドロキシコレステロールのみ有意な増加がみられ、*Srebp-1c*の発現上昇がみられた。これらのことから、胆汁酸により誘導される肝臓脂質の蓄積誘導に4 $\beta$ ヒドロキシコレステロールが関与すると推察される。

## 4. まとめ

本研究により、胆汁酸の摂取によって非アルコール性の単純性脂肪肝が誘導されることが示された。また、その発症要因としては、脂質燃焼の低下と酸化コレステロールの増加に伴う脂質合成の亢進が考えられた。この脂肪肝は、2週間という短期間でその兆候が観察できることから、非アルコール性脂肪肝疾患の初期段階を再現するモデルとして脂肪肝発症メカニズムの解析や予防法の確立に役立つと期待される。