

胆汁酸誘導性脂肪肝における病態悪化機構の探索

応用生物科学専攻 食資源科学講座 食品栄養学 竹内 あかり

1. はじめに

日本の成人男性の約30%が、肝臓に過剰な脂質が蓄積する非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を罹患していると報告されている。肝臓での脂質蓄積が亢進する単純性脂肪肝 (NAFL) に加えて、さらに炎症が誘導されることで非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) へ進展するという multiple parallel hits hypothesis が提唱されている。NASH 病態は重篤であり、線維症や肝硬変、肝がんへと進展する場合があるものの、NAFL から NASH への進展機序は不明である。我々はこれまでに、高脂肪食摂取が選択的に 12α 水酸化胆汁酸の分泌を増加させること、 12α 水酸化胆汁酸のうち一次胆汁酸であるコール酸 (CA) がラットに炎症・繊維化を伴わない肝脂質蓄積を誘導することを見出した。そこでこの NAFL モデルを用い、炎症惹起物質であるリポ多糖 (LPS) 及びデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を用いて NAFLD 病態が悪化するか否かを検証した。

2. 方法

〈実験1〉Slc:Wistar 雄性ラットに、AIN93G 準拠の通常食 (C 群), CA 添加食 (A 群), それらにそれぞれ LPS を投与する CL 群および AL 群の4群に分け、6週間飼育した。LPS を 4 mg/kg 皮下投与した6時間後に解剖した。肝臓中トリグリセリド (TG)・コレステロール定量, 糞・肝臓・門脈中胆汁酸, 腹部大動脈血漿 AST・ALT 測定, 肝臓中炎症性サイトカイン発現解析を行った。

〈実験2〉WKAH/HkmSlc 雄性ラットを、AIN93G 準拠の通常食, CA 添加食を与えた2群に分け7週間飼育した。6週目からは飲水として2% DSS を7日間自由飲水させ経時的な糞の状態などの観察から算出した大腸炎活性化指数 (DAI) で炎症の度合を評価した (それぞれ C および A 群)。肝臓中 TG・コレステロール・炎症性サイトカイン発現解析, 腹部大動脈血漿 AST・ALT, 門脈血漿中炎症性サイトカインを測定した。

3. 結果と考察

〈実験1〉肝臓中 TG・コレステロールは C 群と比べ A 群では増加傾向にあった。各部位の胆汁酸解析の結果から、体内での 12α 水酸化胆汁酸濃度の顕著な増加を確認した。肝臓中炎症性サイトカインの発現は LPS 投与で増加したが、CA 摂取による差異は観察されなかった。一方、LPS 投与による血漿 AST・ALT の上昇は A 群に比べ AL 群で顕著に増加した。これらのことから、体内での 12α 水酸化胆汁酸濃度の増加による急性 LPS 誘導性肝傷害の悪化が示唆された。

〈実験2〉肝臓 TG・コレステロールは C 群と比較して A 群で有意に増加した。A 群での血漿 AST は C 群の約2倍に増加, 血漿 ALT は増加傾向にあった。一方、DAI や門脈血漿中の炎症性サイトカイン濃度, 肝臓中炎症性サイトカインの発現には変化が見られなかった。本実験の DSS 投与量で誘導される大腸炎の波及効果として肝炎を誘導するには至らないと考えられた。

4. まとめ

12α 水酸化胆汁酸による NAFL モデルでは、LPS 投与により肝傷害の悪化を招くことが示された。炎症の起点が消化管である DSS の場合と異なり、皮下投与された LPS は肝臓に直接作用するために肝炎誘導作用が明確に現れたものと推察される。