

論文内容の要旨

報告番号		氏名	関建一郎
<p>Oral administration of fructose exacerbates liver fibrosis and hepatocarcinogenesis via increased intestinal permeability in a rat steatohepatitis model.</p> <p>(和訳) フルクトースの経口投与はラット脂肪性肝炎モデルにおいて腸管透過性亢進作用を介して肝線維化および肝発癌を悪化させる</p>			

論文内容の要旨

【背景】非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の病態進展機序にはアディポカイン、インスリン抵抗性、酸化ストレス、食事因子、遺伝因子など様々な要因が関わる multiple parallel hits hypothesis が有力視されており、その一つとしてリポ多糖(LPS)をはじめとする内因性エンドトキシン(Et)の関与も挙げられている。欧米化した食事に大量に含まれるフルクトースは肝脂肪化を増悪させる他、腸管透過性を亢進させることで血中 Et 濃度を上昇させ、脂肪性肝炎を増悪させる可能性が報告されている。しかしながら、フルクトースの肝線維化進展や肝発癌における役割に関しては十分に検討されていない。そこで本研究では、コリン欠乏アミノ酸(CDAA)食を摂取させたラット NASH モデルを用いて、フルクトース負荷が肝線維化進展や肝発癌に及ぼす影響につき検討を行った。

【方法】6 週齢雄性 F344 ラットを CDAA 食(D 群)、CDAA+20%フルクトース飲料水(DF 群)、陰性コントロールとしてのコリン添加アミノ酸(CSAA)食(S 群)、の3群に分け、10 週間投与したのち犠死させ、血清学検査、各種遺伝子発現量、および肝脂肪化、線維化進展、発癌に関する病理組織学的検討を行うと共に、FITC-dextran を各ラットに投与した上で腸管透過性についても解析した。

【結果】CDAA を投与した D 群では S 群と比較して組織学的に肝脂肪沈着を伴う著明な線維化進展を認めた。DF 群では D 群と比較して、より強い肝線維化進展や α SMA の発現量の上昇が見られたが、肝内の脂肪沈着量や SREBP、FAS といった肝脂肪化関連遺伝子の mRNA レベルには有意差を認めなかった。また、GST-P 陽性で示される肝の前癌病変の数は D 群と比較して DF 群で有意に増加していた。D 群では S 群に比べ、腸管タイトジャンクション蛋白である ZO-1 の発現の減少とともに腸管透過性が亢進しており、血中の Et 濃度を反映する肝 LPS 結合蛋白(LBP)の発現も増加していた。加えて、肝内における LPS をリガンドとする TLR4/NF- κ B シグナルの活性化が認められた。さらに、これらの変化は D 群に比べて、DF 群でより顕著であった。

【結語】ラット NASH モデルにおいてフルクトースの負荷は肝線維化や肝発癌を著明に増悪させ、その機序として腸管透過性の亢進による、肝内の LPS/TLR4/NF- κ B シグナルの活性化が関与している可能性が示唆された。