

平成24年3月

加藤順 学位論文審査要旨

主 査 長谷川 純 一
副主査 松 浦 達 也
同 村 脇 義 和

主論文

Therapeutic effects of angiotensin II type 1 receptor blocker, irbesartan, on nonalcoholic steatohepatitis using FLS-ob/ob male mice

(FLS-ob/ob雄マウスでのアンジオテンシンII 1型受容体拮抗薬イルベサルタンによる非アルコール性脂肪肝炎の治療効果)

(著者：加藤順、孝田雅彦、木科学、徳永志保、的野智光、杉原誉明、植木賢、村脇義和)

平成24年 International Journal of Molecular Medicine 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Therapeutic effects of angiotensin II type 1 receptor blocker, irbesartan, on nonalcoholic steatohepatitis using FLS-ob/ob male mice

(FLS-ob/ob雄マウスでのアンジオテンシンII 1型受容体拮抗薬イルベサルタンによる非アルコール性脂肪肝炎の治療効果)

近年アンジオテンシンII 1型受容体拮抗薬 (ARB) が、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) における肝線維化抑制に対して有効である可能性が報告されている。本研究では、ヒトNASHに類似した動物モデル FLS-ob/ob 雄マウスを用いて、イルベサルタンの治療効果を肝線維化、酸化ストレス、脂肪代謝などの面で検討した。

方 法

FLS-ob/ob雄マウス16匹を、対照群8匹、イルベサルタン投与群8匹に分けた。イルベサルタン群は生後12週より12週間、30 mg/kg 体重/日を経口投与した。肝線維化は、sirius red染色の画像解析、ハイドロキシプロリン(Hyp)量で評価した。酸化ストレス・脂質過酸化は8-OHdG免疫染色、8-OHdG DNA量、4-HNE免疫染色で、炎症の程度はF4/80免疫染色 (クッパー細胞)で、肝星細胞の活性化は α - SMA免疫染色で評価した。更に、肝におけるprocollagen I、TGF- β 1、CTGF、TIMP-1、TNF- α 、fatty acid synthase (FAS)、SREBP-1c、PPAR- α の mRNA発現量をRealtime PCRにて測定した。

結 果

イルベサルタン群での体重、肝重量、肝中性脂肪量、肝コレステロール量は、対照群と有意な差は認めなかった。イルベサルタン群では血清ALTが有意に減少し、血清の中性脂肪およびコレステロールの低下傾向を認めた。イルベサルタン群では肝Hyp量、肝線維化面積が有意に減少し、procollagen I mRNA、TGF- β 1 mRNAも低下した。イルベサルタン群では炎症性サイトカインTNF- α mRNA、クッパー細胞は有意に低下し、肝星細胞の活性化の低下を認めた。肝組織での8-OHdG免疫染色、4-HNE免疫染色、8-OHdG DNA量はいずれもイルベサルタン群で有意に低下した。脂質合成系では、イルベサルタン群で脂肪面積、SREBP-1c mRNA、FAS mRNAが有意に低下し、PPAR- α mRNAが有意に増加していた。

考 察

本研究ではヒトNASHモデルマウスを用いてイルベサルタンの治療効果を検討し、肝線維化の進展が抑制されることを明らかにした。この作用は線維化促進性サイトカインTGF- β 1、酸化ストレスの抑制、肝星細胞の活性化抑制によるものであった。

一方、テルミサルタンやオルメサルタンなどのARBが肝脂肪化を抑制することが報告されているが、今回イルベサルタンでも肝脂肪化が有意に抑制された。この機序としてイルベサルタンがPPAR- α の発現を増加させ、その下流のSREBP-1cおよびFASの発現を抑制することにより脂肪合成が減少することが推測された。

脂肪肝から脂肪肝炎への進展でセカンドヒットとして酸化ストレス・脂質過酸化が重要である。8-OHdG免疫染色、4-HNE免疫染色、肝8-OHdG DNA量は、いずれもイルベサルタン投与群で改善した。この理由としてアンジオテンシン II を介した酸化ストレスがイルベサルタンにより抑制されたためと推測される。同時に炎症反応も抑制し、クッパー細胞の浸潤やTNF- α の発現が減少した。

結 論

イルベサルタンは、酸化ストレスおよび炎症性・線維化促進性サイトカインを減少させ、肝星細胞の活性化を抑え、肝線維化の進展を抑制するとともに、PPAR- α を増加させ、肝の脂肪化も抑制させることが示された。