

平成31年 2月

永原蘭 学位論文審査要旨

主 査 汐 田 剛 史
副主査 植 木 賢
同 磯 本 一

主論文

Gene expression analysis of the activating factor 3/nuclear protein 1 axis
in a non-alcoholic steatohepatitis mouse model

(非アルコール性脂肪肝炎モデルマウスにおける活性因子 3/ 核内タンパク質 1経路の遺
伝子発現分析)

(著者：永原蘭、的野智光、杉原誉明、松木由佳子、山根昌史、岡本敏明、三好謙一、
永原天和、岡野淳一、孝田雅彦、磯本一)

平成31年 Yonago Acta Medica 掲載予定

参考論文

1. 肝硬度が血管形成術治療効果判定に有用であったBudd-Chiari症候群の1例

(著者：永原蘭、的野智光、孝田雅彦、松木由佳子、山根昌史、岡本敏明、三好謙一、
永原天和、杉原誉明、大山賢治、岡野淳一、磯本一、小谷美香、矢田晋作、
大内泰文)

平成30年 肝臓 59巻 563頁～570頁

学 位 論 文 要 旨

Gene expression analysis of the activating factor 3/nuclear protein 1 axis
in a non-alcoholic steatohepatitis mouse model

(非アルコール性脂肪肝炎モデルマウスにおける活性因子 3/ 核内タンパク質 1経路の
遺伝子発現分析)

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 及び脂肪肝炎 (NASH) は、メタボリックシンドロームに関連した肝臓の表現型であり、肝硬変や肝癌に進行する症例が存在する。NAFLDの進行における小胞体 (ER) ストレス応答の関与、及び活性化因子3 (ATF3) や核蛋白質因子1 (NUPR1) の役割は未だ解明されていない。本研究は、Fatty Liver Shionogi (FLS) *-ob/ob* マウスを用いて、NASHの進展に関するATF3/NUPR1経路の遺伝子発現について検討した。

方 法

NAFLDモデルであるFLSマウス (n=12) 、及びNASHモデルであるFLS-*ob/ob*マウス (n=28) に標準食餌を与えた。FLSマウスは、24週齢で屠殺し対照群とした。FLS-*ob/ob*マウスは24週齢 (n=9) 、36週齢 (n=10) 、48週齢 (n=9) で屠殺し、採血及び肝組織、内臓脂肪を採取した。血中と肝組織中のコレステロール値及び中性脂肪値を測定した。また肝脂肪化面積及び肝線維化面積を測定した。肝組織を用いて肝線維化に関する遺伝子 (*Tgfb1*, *Colla1*, *Timp-1*)、*Tnfa*、肝脂肪化に関する遺伝子 (*Ppara*, *Srebp1*)、ERストレス関連遺伝子 (*C-jun*, *Atf3*, *Nupr1*, *Chop*) の遺伝子発現をRT-PCR法を用いて測定した。アポトーシスはTUNEL染色によって評価した。

結 果

対照群のマウスは明らかな線維化を認めず脂肪肝のみを示した。一方、FLS-*ob/ob*マウスは24週齢、36週齢では重度の脂肪肝炎を、36週齢、48週齢で明らかな肝線維化を認めた。*Tgfb1*, *Colla1*, *Timp-1*の発現は、対照群に比較して24週齢、36週齢、48週齢で有意に増加しており、*Tgfb1*, *Timp-1*は週齢が進むにつれて増加した。*Atf3*, *Nupr1*, *C-jun*の発現は対照群に比較して24週齢、36週齢、48週齢で有意に増加していた。*Chop*の発現はFLS-*ob/ob*マウスで対照群と比較し差を認めなかった。TUNEL染色ではFLS-*ob/ob*マウスと対照群で差を認めなかった。

考 察

肝線維化に関する遺伝子 (*Tgfb1*, *Colla1*, *Timp-1*) と *Tnfa*, そして *Chop* を除く ER ストレスに関連する遺伝子は、FLS マウスと比較し、FLS-*ob/ob* マウスで有意に高発現していた。*Chop* 発現量及びアポトーシスは FLS マウスと FLS-*ob/ob* マウスで差を認めなかったため、ER ストレスが脂肪肝炎の病態形成に早期から関与している可能性が示唆された。

ATF3/NUPR1 経路に関して、ATF3 は activator protein-1 (AP-1) と二量体を形成することや、TGF- β の発現を制御し、線維化形成に関与することや、TNF- α により ATF3 が誘導されることが報告されている。一方、NUPR1 は下流にアポトーシス誘導に関与する CHOP が位置している。以上より、ATF3/NUPR1 経路は、TNF- α 、c-Jun、CHOP に関連し、非アルコール性脂肪肝炎の炎症、線維化などの病態形成に関与する可能性が示唆された。

結 論

ATF3/NUPR1経路は、TNF- α 、c-Jun及びCHOPと関連して非アルコール性脂肪肝炎の病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。