

論文の内容の要旨

氏名：樋口 晃 久

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Association of mRNA expression of iron metabolism-associated genes and progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats

(非アルコール性脂肪肝炎モデルラットにおける病態進展と鉄代謝関連遺伝子発現に関する検討)

【背景と目的】

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は比較的新しい疾患概念である。近年症例数は増加しているが、その病態進展機序に関する詳細は不明である。鉄吸収部位である小腸粘膜や肝臓の鉄吸収排泄が NASH 発症や病態進展に関与している可能性があり、NASH の鉄代謝関連遺伝子発現状態を比較検討する必要があると考え、肝及び上部・下部小腸組織における鉄代謝関連遺伝子の発現状態を比較した。

【対象と方法】

脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHRSP)の垂系統 NASH モデルラット (SHRSP5) で肝および上部・下部小腸組織における鉄代謝関連遺伝子発現を検討した。コントロール飼料(ND)で飼育した 5 週齢の SHRSP5 に高脂肪高コレステロール含有飼料(HFCD)または ND を投与し、それぞれ HFCD 群および ND 群とした。12 週齢及び 19 週齢のラットの肝および上部・下部小腸組織における鉄代謝関連遺伝子発現を比較検討した。また ND で飼育した 5 週齢の SHRSP5 における遺伝子発現とも比較検討した。鉄代謝関連遺伝子発現は mRNA レベルおよび蛋白レベルを Real-Time RT-PCR 法および免疫組織染色や Western blot 法によりそれぞれ検討した。またヒト肝癌細胞株 Huh7、HepG2 細胞で HAMP に対する siRNA を用いたノックダウンを行い、その効果について検討した。

【結果】

鉄代謝関連遺伝子の検討では、肝組織 Duodenal cytochrome b (Dcytb)、Divalent metal transporter 1 (DMT1)、Ferroportin 1 (FPN1)、Hephaestin、Transferrin receptor 1 (TfR1) の発現は、ND 群と比較し HFCD 群において 12 週齢および 19 週齢で mRNA レベルで増加していた。一方、Hepcidin の発現は HFCD 群と比較して ND 群において 12 週齢および 19 週齢でも mRNA レベルで増加していた。鉄吸収および排泄を促進するとされる DMT1 および TfR1 の mRNA 発現は、小腸組織で増加していた。HFCD 群の小腸上皮粘膜では、形質細胞・好酸球の浸潤が特に観察され、空胞の増加が目立った。ヒト肝癌細胞で Hepcidin 抗菌ペプチドを siRNA によりノックダウンするとフェリチン H 鎖発現が増加した。このことは肝細胞における Hepcidin 産生と鉄沈着に直接相互作用があることを示唆している。

【考察と結論】

鉄は門脈を介して肝細胞へ輸送されることが知られている。この NASH モデルラットでは、HFCD 負荷による小腸組織で鉄代謝関連遺伝子発現変化を伴っており、鉄吸収・排泄異常が起きている可能性がある。また肝組織でも鉄代謝関連遺伝子発現変化が起きていた。肝および上部・下部小腸組織における鉄代謝関連遺伝子が、NASH の病態進展に伴い変化することを明らかにした。