

SHRSP5/Dmcr ラットにおいて胆汁酸は非アルコール性脂肪肝炎と動脈硬化を増悪させる

岡山大学大学院保健学研究科 渡辺彰吾

高脂肪・高コレステロール (high fat and high cholesterol : HFC) 食を摂取させた脳卒中易発症性自然発症ラット (stroke-prone spontaneously hypertensive rats : SHRSP5/Dmcr) は、非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) の新規モデルラットとして報告されており¹、このモデルラットの肝臓に見られる病変は、ヒトNASHの特徴と非常に似ている。我々の以前の報告では、HFC飼料を与えたSHRSP5/DmcrラットはNASH病変を呈し、さらに、一酸化窒素合成酵素阻害薬であるL-NAMEを投与することで、顕著な心機能障害および血管機能障害を誘導した²。これまでの研究で、一部のNASH患者では血中の胆汁酸 (BA) 濃度が上昇していることが明らかになっており、このBAは動脈硬化とも関連が深いことが示唆されている。我々は、

HFC食に含まれるBA含有量の違いが、NASHや心臓血管系に与える影響について検討した (図1)。

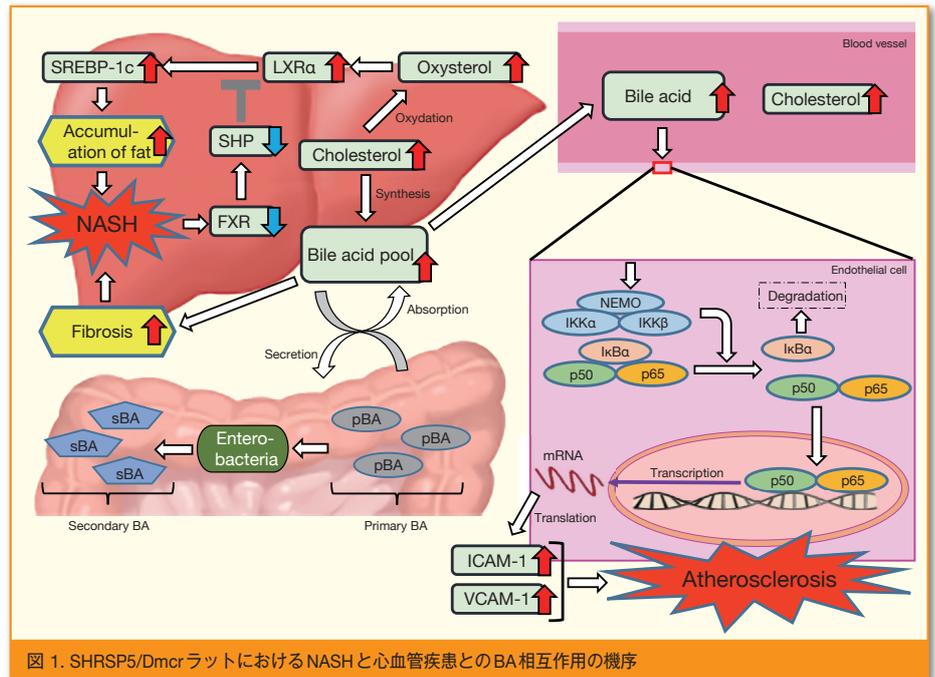


図 1. SHRSP5/DmcrラットにおけるNASHと心血管疾患とのBA相互作用の機序

SHR等疾患モデル共同研究会より、雄性のSHRSP5/Dmcrラット (n=18) を9週齢で入手し、以下の3群に分けた。HFC食は8週間にわたって負荷され、L-NAMEは16-18週齢間に腹腔投与された。HFC食にはBAの一種であるコール酸 (cholic acids : CA) が含まれており、その含有量を0%、2%、4%に調整したHFC飼料を準備した。

- ・ SHRSP5/Dmcr rats + HFC diet (0% CA) + L-NAME (0% CA group, n = 5)
- ・ SHRSP5/Dmcr rats + HFC diet (2% CA) + L-NAME (2% CA group, n = 6)
- ・ SHRSP5/Dmcr rats + HFC diet (4% CA) + L-NAME (4% CA group, n = 7)

16-18週齢 (L-NAME投与後) における0%、2%、4% CA群の生存率は、それぞれ100% (n=5/5)、83% (n=5/6)、43% (n=3/7) であり、CA含有量の増加に伴って生存率が低下した。最近の報告では、単純性脂肪肝患者と比較してNASH患者では血清および肝臓の総BAレベルが増加するため、BAはNASHの進行と相関するもしくは悪化させる可能性がある (図2)。BAの主要な役割は脂質やコレステロールの吸収促進であるが、確かに我々の結果でもCA濃度に依存して血清総コレステロール値が上昇した。この肝臓中の過剰なコレステロールはオキシステロールへと異化され、farnesoid X receptor (FXR)、small heterodimer partner (SHP) の阻害、liver X receptor alpha (LXRα)、Sterol regulatory

element binding protein-1c (SREBP-1c) の増強に伴って最終的に肝臓の脂質沈着の悪化が誘導されたと考えられる (図1)。一方で動脈硬化とBAの関係に目を向けると、腹部大動脈の脂質沈着は、CA濃度の上昇に伴い悪化した (図3A)。SHRSP5/Dmcrラットは肥満やインスリン抵抗性を示さないが、このラットの肝臓中BA含有量は動脈硬化にならない正常ラットに比べて有意に高い。胆汁酸はそれ自体に細胞毒性を有しており、特にこのHFCに含まれるCAの毒性は非常に高いことが知られている。したがって、過剰な胆汁酸が血中へと排出されることで、血管内皮細胞のNF- κ Bを刺激してしまい、古典的な経路でICAM-1やVCAM-1などの血管接着因子を活性化し、高LDLコレステロールと相乗して、動脈硬化を悪化させた可能性がある (図3B)。これらの結果は、LDL-コレステロールだけでなく、BA濃度もNASHにおける動脈硬化の進行に関連していることを示唆している。本報告では割愛するが、BA代謝は非常に複雑であり、腸内細菌叢による一次胆汁酸から二次胆汁酸への変換、グリシンやタウリンによる胆汁酸抱合、肝臓で産生された胆汁酸が腸管で再吸収される腸管循環システムなど、さまざまな要因を考察する必要がある。我々の研究室では、すでに胆汁酸の液体クロマトグラフィー質量分析 (liquid Chromatography / Mass Spectrometry : LC-MS/MS)、腸内細菌叢の解析などを行っているが、これに関しては次回のご報告としたい。

本研究を進めるにあたり、貴重な御助言をいただきました武庫川女子大学国際健康開発研究所の家森幸男所長に心より感謝申し上げます。

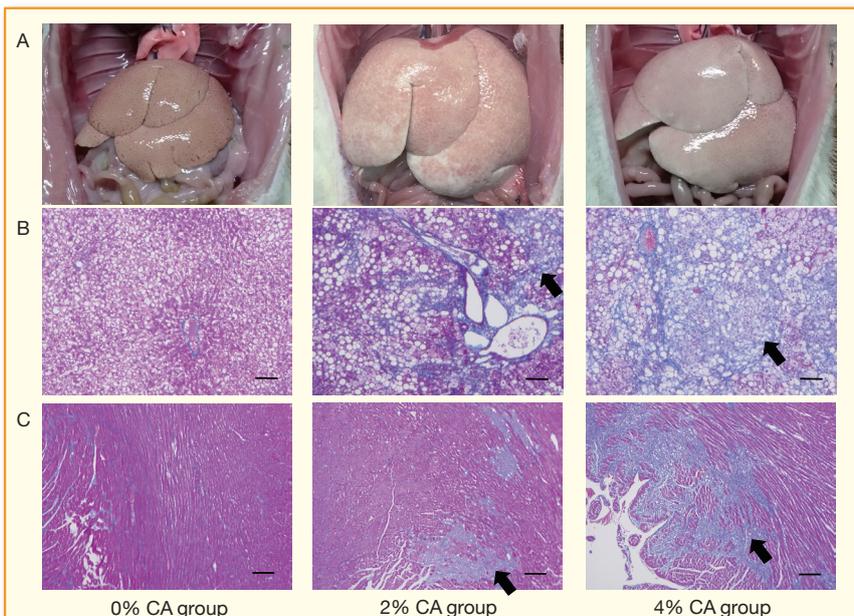


図2. 肝臓の肉眼所見 (A) および肝臓 (B)、心臓 (C) の Masson-trichrome 染色 (線維化) 像 (scale bar : 200 μ m) ※黒矢印は紫色に染色される線維化領域を示す。CA%の増加にともない肝臓や心臓の線維化領域が増加していることがわかる。

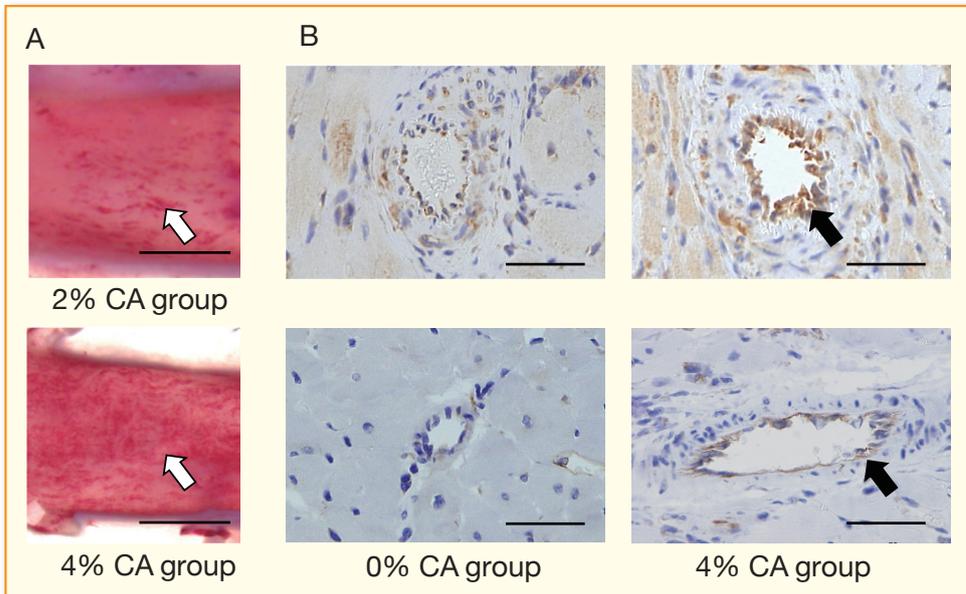


図3. 腹部大動脈の Oil red O (脂質沈着) 染色 (A : scale bar = 1 mm) と、冠動脈の NF κ B (上段) と VCAM-1 (下段) の免疫染色像 (B : scale bar = 500 μ m) ※白矢印は濃赤色に染色される動脈内の脂質沈着を示している。CA%の増加にともなって動脈内の脂質沈着が増加していることがわかる。黒矢印より冠動脈の血管内皮に存在する NF κ B と VCAM-1 が茶褐色に染色されていることがわかる。

参 考 文 献

- 1) Kitamori K et al. Environ Health Prev Med. 2011, 17 (3): 173-82.
- 2) Watanabe S et al. J Atheroscler Thromb. 2018, 25 (5): 439-53.