



Enhanced hepatic iron accumulation and lipid peroxidation in chronic hepatitis C

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 影山, 富士人 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1140

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 287号	学位授与年月日	平成11年 3月26日
氏 名	影 山 富士人		
論文題目	Enhanced hepatic iron accumulation and lipid peroxidation in chronic hepatitis C (C型慢性肝炎の肝組織における鉄過剰と脂質過酸化反応の亢進)		

博士(医学) 影 山 富士人

論文題目

Enhanced hepatic iron accumulation and lipid peroxidation in chronic hepatitis C

(C型慢性肝炎の肝組織における鉄過剰と脂質過酸化反応の亢進)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

脂質過酸化反応は、酸化ストレスの存在下に生体膜で惹起され、生成された脂質過酸化物は、分解され 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) をはじめとするアルデヒド類が産生される。これらのアルデヒド類は、生体内の蛋白を容易に修飾しその蛋白の機能障害を引き起こす。ヘモクロマトーシスにおいて、その肝細胞障害に鉄を介する脂質過酸化反応が関与していると考えられているが、C型慢性肝炎においても肝組織に鉄過剰が認められることと、瀉血療法が有効であることから、ヘモクロマトーシスと類似した肝細胞障害機序が想定され、C型慢性肝炎の病態における鉄過剰と脂質過酸化反応の関与を検討した。

〔方法〕

浜松医科大学第2内科にて臨床病理学的に診断されたC型慢性肝炎患者40例とB型慢性肝炎患者26例を検討対象とした。

鉄過剰の評価は、血清鉄、総鉄結合能、トランスフェリン飽和度、フェリチンを測定し、肝組織の鉄含有量は、Torrance and Bothwell法にて non-hem iron を定量した。肝組織の鉄沈着は、Perls' Prussian blue 染色を用いて、ヘモジデリン鉄を検出した。肝組織における脂質過酸化反応の検出は、ホルマリン固定パラフィン包埋した肝生検組織 3 μ m 切片を、正常ヤギ血清にて30分間室温で処理し非特異的反応を抑制したのち、ウサギ抗HNE修飾蛋白抗体にて一晩4℃で反応させた。二次抗体として biotin 標識ヤギ抗ウサギ IgG 抗体を用いて、avidin-biotin-alkaline phosphatase 複合体法にて HNE 修飾蛋白を発色させた。

さらに IFN 治療が著効した C 型慢性肝炎患者16例について、IFN 治療前後の肝組織における鉄過剰と脂質過酸化反応の程度を比較検討した。

〔結果〕

C型慢性肝炎の肝組織における鉄沈着は、肝細胞、類洞壁細胞、門脈域にみられたが、肝細胞の鉄沈着は、18例(45%)に認められた。一方、B型慢性肝炎においては、C型慢性肝炎と比べて、血清ALT値、組織学的壊死炎症反応および線維化の程度、血清鉄関連マーカーや肝組織鉄含有量に差は認められないものの、組織学的に鉄沈着を伴う症例は少なく、肝細胞への鉄沈着は有意に低率(19%)であった($P < 0.05$)。また、B型慢性肝炎における肝細胞の鉄沈着の程度もC型慢性肝炎に比べて低かった。

C型およびB型慢性肝炎の肝組織におけるHNE修飾蛋白は、肝細胞だけでなく類洞壁細胞、胆管細胞、線維組織にも検出されたが、C型慢性肝炎の肝細胞におけるHNE修飾蛋白の検出率は88%とB型慢性肝炎の46%に比べて有意に高率であり、その表出も強かった。肝細胞におけるHNE修飾蛋白の表出程度と臨床病理学的背景との間に一定の傾向は認められず、鉄沈着部位とHNE修飾蛋白の陽性部位とは必ずしも一致しなかった。

さらにIFN治療が著効したC型慢性肝炎患者16例において、IFN治療前後の肝組織の鉄沈着とHNE修飾蛋白の表出を検討した。治療前では16例のすべてにおいてHNE修飾蛋白が肝細胞に認められ、治療後そのHNE修飾蛋白の表出は消失または減弱した。またこの16例中9例において治療前の肝組織に鉄沈着が認められ、治療後9例中8例において鉄沈着の消失または軽減が観察された。

〔考察〕

C型慢性肝炎においては、B型慢性肝炎と比べて肝細胞の鉄過剰と脂質過酸化反応の亢進が認められた。鉄過剰は肝組織における慢性的壊死炎症反応が関与していると考えられるが、C型肝炎ウイルス感染にもとづく何らかの機序も想定される。脂質過酸化反応の亢進については、ヘモクロマトーシスと類似した鉄を介する酸化的ストレスによるものが考えられるが、肝細胞のHNE修飾蛋白の表出と鉄過剰との間に一定の傾向が認められない点に関しては、脂質過酸化反応に必要な遊離鉄を十分評価できなかったことがその一因と考えられた。しかしながら、IFN治療が著効したC型慢性肝炎患者の肝組織において、脂質過酸化反応と鉄過剰の改善が認められたことは、鉄過剰と脂質過酸化反応の亢進がC型慢性肝炎の病態に関与していることを強く示唆する。

〔結論〕

C型慢性肝炎の病態には、肝細胞における鉄過剰と脂質過酸化反応の亢進が関与し、IFN治療により鉄過剰と脂質過酸化反応の亢進が改善することが認められた。

論文審査の結果の要旨

脂質過酸化反応は酸化的ストレス下に生体膜で産生され、その結果生成された脂質過酸化物は分解されて4-hydroxy-2-nonenal (HNE) などのアルデヒド類となる。これらのアルデヒド類は生体内の蛋白を容易に修飾して、その蛋白の機能障害を引き起こす。C型慢性肝炎ではヘモクロマトーシスと同様に肝組織に鉄過剰が認められること、瀉血療法が有効であることなどから、ヘモクロマトーシスと類似した肝細胞障害機序が想定される。そこでC型慢性肝炎の病態における鉄過剰と脂質過酸化反応の関係を検討した。

対象は臨床病理学的に診断されたC型慢性肝炎患者40例とB型慢性肝炎患者26例である。さらにIFN治療が著効したC型肝炎患者16例については治療前後の肝組織における鉄過剰と脂質過酸化反応の変化を検討した。

鉄過剰の評価は、血清鉄、総鉄結合能、トランスフェリン飽和度、フェリチンで、また肝組織の鉄含有量はTorrance and Bothwell法にてnon-hem ironを定量した。肝組織の鉄沈着はPerls' Prussian blue染色にてヘモジデリン鉄を検出した。肝組織の脂質過酸化反応の検出は、ホルマリン固定パラフィン包埋した肝生検組織を用い、ウサギ抗HNE修飾蛋白抗体で反応させ、二次抗体としてbiotin標識ヤギ抗ウサギIgG抗体を用いてavidin-biotin-alkaline phosphatase複合法でHNE修飾蛋白を発色させた。

C型肝炎の肝組織内鉄沈着は、肝細胞、類洞壁細胞、門脈域のいずれにもみられるが、このうち肝細胞への沈着は18例(45%)に認めたのに対し、同程度の肝障害を有するB型肝炎肝細胞の鉄沈着は19%にとどまった($p < 0.05$)。また沈着の程度もB型肝炎で軽度であった。肝細胞におけるHNE修飾蛋白の検出率は、C型肝炎組織で88%、B型肝炎組織で46%とC型肝炎で有意に高かった。

一方IFNが著効した16例のC型肝炎では、治療前には全例で肝細胞にHNE修飾蛋白が認められたが、

治療後12例で消失し、4例で軽減した。また治療前鉄沈着を認めた9例では治療後6例で消失、2例で軽減した。

以上の結果から、過剰な鉄と脂質過酸化反応の亢進がC型肝炎における肝組織の慢性壊死炎症反応に関与している可能性が強く示唆された。しかし他方肝組織中 HNE 修飾蛋白の表出と鉄過剰との間に一定の傾向が認められなかったに関しては脂質過酸化反応に関与する遊離鉄を十分評価していないためとも考えられ今後の課題として残された。

以上の報告は、C型肝炎の組織壊死炎症反応を機序の一端を明らかにし、さらには肝癌への進展にもつながる研究であると審査委員一同高く評価した。

申請者の発表に対し次のような質疑が行われた。

- 1) 鉄による脂質過酸化反応の機序について
- 2) 過去の輸血と鉄沈着との関連はどうか
- 3) HNE 修飾蛋白と鉄の染色される部位に不一致があるのは何故か
- 4) B型肝炎とC型肝炎で組織の鉄、HNE 修飾蛋白検出率に差があるのは何故か
- 5) IFN 治療による鉄沈着の改善する理由
- 6) 鉄沈着例でIFNの無効例が多い理由
- 7) HNE 修飾蛋白の他領域での研究の現状

以上の質問に対する申請者の解答はおおむね適切であり、研究内容も博士（医学）の学位論文として水準に達しているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 金子 榮 藏

副査 教授 中 村 達 副査 助教授 馬 場 聡