



Does hepatic oxidative stress enhance activation of nuclear factor-E2-related factor in patients with nonalcoholic steatohepatitis?

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-03-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高橋, 百合美 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/2922">http://hdl.handle.net/10271/2922</a>

博士(医学) 高橋 百合美

論文題目

Dose hepatic oxidative stress enhance activation of nuclear factor-E2-related factor in patients with nonalcoholic steatohepatitis ?

(肝内の酸化ストレスが非アルコール性脂肪性肝炎患者において nuclear factor-E2-related factor の活性化を増強しているか?)

論文の内容の要旨

[はじめに]

わが国の肝臓は、これまで C 型肝炎などウイルス性肝疾患によるものが大部分を占めていたが、近年、抗ウイルス療法の進歩によりウイルス性肝臓が減少する一方で、非ウイルス性肝臓が増加し、その多くは非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) に起因すると考えられている。成人健康診断受診者において、脂肪肝と診断される割合は 20~30%と言われており、頻度は年々増加している。成人の 10%が非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) で、そのうちの 10~20%が NASH と言われており、NASH は少なくとも成人の 1%にみられると推定されている。NASH は治療介入がないと、5~10 年で 5~20%の症例が肝硬変に進行し、NASH 肝硬変の肝発癌率は報告によって異なるが 5 年で 0~15%である。現在、生活習慣を背景とした NAFLD は増加傾向にあり、肝臓対策として NASH の病態解明と治療の確立が急務である。

NASH の発症および進展に関与する重要な因子として、酸化ストレスがある。生体では、酸化ストレスが発生すると、抗酸化防御機構の活性化を伴う。酸化ストレスに応答して抗酸化防御系遺伝子群を統一的に発現させる転写因子として Nrf2 がある。この転写因子は、非ストレス下では、細胞質に存在し、Keap1 と結合することにより、その活性は抑制されているが、酸化ストレスに曝されると、核内に移行したのち、小 Maf 因子とヘテロ二量体を形成し、標的遺伝子のプロモーター領域にある抗酸化剤応答配列 (ARE) に結合することにより転写を誘導する。Nrf2 の標的遺伝子群には細胞内の活性酸素種を消去するグルタチオンやチオレドキシンの合成や還元酵素等の抗酸化防御系遺伝子群が含まれている。これまで肝障害や肝疾患における Nrf2 の役割を明らかにするためマウスモデルを使った研究が多くなされてきたが、ヒト肝疾患における肝 Nrf2 に関しては十分解析されていない。

そこで、NASH 患者の肝組織を用いて、8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) の発現ならびに Nrf2、Nrf2 標的遺伝子群の蛋白発現を調べ、NASH 肝の酸化ストレスと Nrf2 の活性化について検討した。

なお、本研究は、浜松医科大学の医の倫理審査委員会で承認され、患者より同意を得て行った。

[対象ならびに方法]

対象は、肝生検で診断された NASH 19 例と正常肝 15 例である。正常肝は、転移性肝がんで肝切除した非癌部を用いた。

NASH 肝および正常肝において、肝細胞の 8-OHdG と Nrf2 の発現を免疫組織染色で評価し、肝 Nrf2 および Nrf2 標的遺伝子群である  $\gamma$  glutamylcysteine synthetase

( $\gamma$ GCS)、glutathione peroxidase 2 (GPx2)、thioredoxin (TRX)、thioredoxin reductase 1 (TrxR1)、heme oxygenase 1 (HO-1) の発現を Western blot 法で調べた。

[結果]

NASH 肝では、正常肝と比べて、肝細胞核の 8-OHdG 陽性率と Nrf2 陽性率が有意に高く(8-OHdG:NASH 肝 64% vs. 正常肝 37%、 $p<0.05$ ; Nrf2:NASH 肝 43% vs. 正常肝 8%、 $p<0.05$ )、両者の間に正の相関が見られた( $r=0.65$ 、 $p<0.01$ )。また、NASH 肝では、Nrf2 および  $\gamma$ GCS、GPx2、TRX、HO-1 の蛋白量が増加していたが、TrxR1 の蛋白量に変化は見られなかった。なお、 $\gamma$ GCS の発現量は Nrf2 の発現量と正の相関を示した( $r=0.87$ 、 $p<0.001$ )。

[考察]

ヒト NASH 肝では、肝細胞核の 8-OHdG 陽性率が高くなっていることから、酸化ストレスの亢進が確認された。また、肝 Nrf2 の蛋白量が増加し、肝細胞核の Nrf2 陽性率も高くなっていることから、Nrf2 の活性化があることが示唆され、さらに肝細胞核の 8-OHdG 陽性率と Nrf2 陽性率との間に正の相関が見られることから、酸化ストレス依存性の Nrf2 活性化があることが考えられた。グルタチオン合成に関わる  $\gamma$ GCS の蛋白発現量は Nrf2 の蛋白発現量と正の相関を示すことから、Nrf2 依存性の抗酸化遺伝子発現があることも示唆された。

[結論]

ヒト NASH 肝では、酸化ストレスの亢進とそれによる Nrf2 の活性化がみられる。Nrf2 は、NASH の発症予防や治療における分子標的の一つとなるかもしれない。