



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	http://hdl.handle.net/10271/2922

論文審査の結果の要旨

成人の 10%程度が非アルコール性脂肪性肝疾患と診断され、その割合は増加傾向にある。このうち、脂肪沈着とともに炎症や線維化が進行する病態は非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) と診断され、NASH では肝硬変に至り肝細胞癌をひき起こす可能性がある。NASH の発症、進展に関わる分子機構として酸化ストレス誘導が知られている。Keap1-Nrf2 経路は、酸化ストレスに応答し活性化される主要な転写調節経路であることから NASH と Nrf2 活性化との何らかの関連は考えられるが、患者検体を用いた解析は未だ進んでいない。申請者は、NASH 患者 (19 例) の肝生検材料と対照 (正常肝) として転移性肝がんの非癌部肝組織 (15 例) を用いて Nrf2 及び Nrf2 標的遺伝子産物また 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) の発現を免疫組織染色及びウェスタンブロット法で解析した。

その結果、NASH 患者では肝組織中の Nrf2 タンパク質レベルが亢進しており、Nrf2 また 8-OHdG の核陽性率が高く、NASH 患者群において Nrf2 陽性率と 8-OHdG 陽性率は正の相関を示すことがわかった。さらに、NASH 患者では、Nrf2 標的遺伝子のうち thioredoxin、 γ glutamylcysteine synthetase (γ GCS)、glutathione peroxidase 2、heme oxygenase 1 の発現タンパク質レベルが正常肝に比べて高く、 γ GCS 発現レベルは Nrf2 タンパク質レベルと正の相関を示すことを見出した。

生活習慣病とともに今後益々 NASH 症例は増加する可能性が高いが、その自然経過、病態発生の分子機構など不明な点が多い。現在、マウス等の動物モデルを用いた NASH の病態解析が行われているが、患者組織を用いた解析は進んでいない。本研究において、NASH 患者の肝組織では、酸化ストレスの亢進に伴い Nrf2 が活性化され、Nrf2 依存性の抗酸化関連因子の発現が上昇していることを明らかにした点を審査委員会では高く評価した。以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 鈴木 哲朗

副査 前川 真人

副査 杉本 健