HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Inhibition of plasminogen suppresses fibrosis and macrophage foaming in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-08-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 友成, 悠葵 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004170

論文審査の結果の要旨

非アルコール性脂肪肝炎（NASH）は近年増加傾向にある肝疾患で、現在、我が国の患者数は100～200万人程度とされている。B型肝炎やC型肝炎が原因ではない、いわゆる非B非Cの肝がんの頻度は確実に増え続けており、その成因としてNASHが注目されている。最近、臨床検体を用いた解析でNASHの病態促進にマクロファージの泡沫化が関与する可能性が示されたが、その分子機構は解析が進んでいない。マクロファージへの酸化LDLの過剰取り込みにより泡沫化が生じることが知られているが、マウスの場合、血中のリポタンパク質構成がヒトと異なり高比重のHDLが主要であるため、従来のNASHモデルマウスは泡沫化マクロファージに関する解析には適していない。

申請者は、ヒトと同様にLDLを主要リポタンパク質とする遺伝子改変マウス（*Ldlr-/-/Apobec1-/-*（LA）マウス）を用いて、高脂肪食を給餌することでNASHモデルを作出し、NASH病態におけるマクロファージ泡沫化の関与また酸化LDLのマクロファージへの取り込みに重要であることが知られるプラスミノゲン（Plg）がNASHの病態進行に関与するかを解析した。その結果、1）LAマウスは野生型マウスに比べ、血中の中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロールが高値で肝臓の線維化が有意に亢進すること、2）LAマウスへのPlg阻害薬トラネキサム酸の投与またはPlgノックアウトによりマクロファージ泡沫化と肝線維化は有意に低減されること、3）肝臓マクロファージにおけるTGF-β1、IL-1βの発現はこのような肝線維化レベルと相関することなどを見出した。

新規NASH動物モデルを確立し、NASH病態の進行に血液線溶因子を介したマクロファージ泡沫化が関与することを明らかにしたこと、肝疾患治療薬の新たな創薬標的が創出される可能性を示したことなど、本研究の成果は非常に有意義であり、肝疾患の新たな診断・治療法開発への展開も期待される。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　岩下　寿秀　　副査　川田　一仁