

論文内容の要旨

報告番号	氏名	中西 啓祐
Exogenous administration of low-dose lipopolysaccharide potentiates liver fibrosis in a choline-deficient L-amino-acid-defined diet-induced murine steatohepatitis model (和 訳) リポポリサッカライドの外因性投与はコリン欠乏L-アミノ酸置換食誘発脂肪性肝炎モデルマウスにおいて肝線維化を促進する		

論文内容の要旨

背景: 様々な動物モデルが提唱されているが、ヒトの非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) を完全に模倣したモデルは未だ存在しない。例えば、コリン欠乏 L-アミノ酸置換食 (Choline-deficient L-amino-acid-defined Diet: CDAA) はラットに投与すると短期間で線維化を伴う脂肪肝炎を呈するが、肥満やインスリン抵抗性を欠くという問題点がある。また、マウスに CDAA 食を投与すると体重増加をきたすが線維化進展はほとんど認められないという欠点がある。NASH の発症機序は様々な因子が同時多発的に作用する Multiple parallel hits theory として知られているが、近年では腸管透過性亢進による肝の内因性エンドトキシンへの暴露が NASH 進展に重要であると考えられている。代表的なエンドトキシンであるリポポリサッカライド (LPS) は Toll-like receptor 4 (TLR4) シグナルの活性化を介して NASH の線維化進展に中心的な役割を果たすと報告されている。そこで低用量 LPS の腹腔内投与による新たなマウス NASH モデルマウス作成を試みた。

方法: 6 週齢の C57BL/6J マウスを以下の 4 群に分けて飼育した。(1) 通常食群 (n=6)、(2) 通常食+LPS 腹腔内投与群 (0.5mg/kg、週 3 回、n=6)、(3) CDAA 食群 (n=6)、(4) CDAA 食+LPS 腹腔内投与群 (0.5mg/kg、週 3 回、n=6)。16 週後に 2g/kg のブドウ糖強制経口投与を行い 0、15、30、60、120 分後に血糖測定した後に犠死させ、各種検討を行った。

結果: 通常食摂取マウスと CDAA 食摂取マウスでは有意な体重変化は見られなかった。CDAA 食摂取マウスは CD14 の過剰発現を呈し、低用量 LPS の腹腔内投与は CDAA 摂取マウス肝で TLR4/NF- κ B シグナルの活性化を誘導した。また、低用量 LPS の腹腔内投与は CDAA 摂取マウスでインスリン抵抗性、脂肪合成遺伝子発現増強による肝脂肪化ならびに炎症性サイトカイン増加を伴う F4/80 陽性マクロファージ浸潤を誘導し、肝星細胞の活性化を伴って肝細胞周囲の線維化を有意に促進した。

結論: LPS/TLR4 シグナルは NASH 進展の鍵となる役割を担っていると考えられた。マウスへ外因性に低用量 LPS を投与することはヒトの NASH を模倣するのに適したモデルである可能性が示唆された。