

Effects of high fructose intake on liver injury progression in high fat diet induced fatty liver disease in ovariectomized female mice

大橋, 朋子

<https://hdl.handle.net/2324/4474963>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : (c)2018 Elsevier Ltd. All right researved.

氏 名 : 大 橋 朋 子

論 文 名 : Effects of high fructose intake on liver injury progression in high fat diet induced fatty liver disease in ovariectomized female mice
(高フルクトース摂取が、卵巣摘出雌性マウスにおける高脂肪食誘導脂肪性肝疾患の肝障害進行に与える影響の検討)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は世界中で増加し続けており、最も頻度の高い肝疾患となりつつある。非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は、持続する炎症と線維化で特徴される NAFLD の重篤な病型であり、最終的に肝硬変や肝細胞癌の発症にいたる。疫学的には、NAFLD の罹患率は閉経後の女性で増大し、慢性的な高フルクトース摂取は NAFLD の進行を誘導する。米国の全国調査では、1997 年から 2004 年にかけて両性共に全年齢層の食事性のフルクトース摂取が増加したことが報告されており、高フルクトース摂取が NAFLD となりつつある閉経後女性の増加に寄与している可能性がある。

フルクトースと NAFLD の関連性はよく知られているが、閉経後女性における慢性的なフルクトース消費の NAFLD への影響はよく理解されていない。そこで、私たちはエストロゲン欠乏状態における高フルクトース摂取の影響を解析するために、卵巣摘出術をおこなったマウスに 12 週間高脂肪食を摂取させ肝疾患の進行度を評価した。

高脂肪食を与えた全ての群で肝脂肪化が生じた。高フルクトース摂取は肝臓重量及び血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) を有意に増大させたが、これらの所見は卵巣摘出のみでは増悪は見られなかった。卵巣摘出は高フルクトース摂取の有無にかかわらず、肝の tumor necrosis factor α (TNF α) 発現増強で示される肝内炎症の活動性を増強した。閉経に関連して TNF α 等の炎症性サイトカインが自然上昇することや活性化肝星細胞が増加することが示されており、卵巣摘出によるエストロゲン欠乏による免疫制御作用の消失によるものと考えられた。高フルクトース摂取による ALT 上昇は、肝 TNF α の発現増強を伴っておらず、細胞死の関与が考えられた。高フルクトース摂取と卵巣摘出のいずれも、肝細胞の風船様変性や肝臓へのマクロファージ浸潤、hCLS (hepatic crown-like structure; 過剰に脂肪が蓄積し細胞死に陥った肝細胞の周囲をマクロファージが取り囲み貪食処理する構造物)、活性化肝星細胞を増加させた。また、卵巣摘出による TNF α の発現増強で示される肝内の炎症の活動性増強や肝線維化の増強がエストロゲン欠乏に依存したものかを証明するために、高フルクトース摂取+卵巣摘出にエストロゲン補充 (17 β -エストラジオール) を行い評価した。結果、卵巣摘出による肝炎症、線維化の増強はエストロゲンの補充により減弱した。

肝細胞の風船様変性やマクロファージの集簇、肝線維化は NASH に特徴的な病理所見である。高脂肪食を与えたマウスでは、高フルクトース摂取や卵巣摘出はいずれか一方でもこれらの病理学的特徴を中等度に誘導したが、これらの負荷が両方とも存在した場合には肝疾患の進行が著しく増強した。すなわち、高フルクトース摂取は主に酸化ストレスを増大、肝細胞死を誘導、卵巣摘出は主に肝内炎症の持続的な活性化により組織破壊が拡大していったことが考えられた。これらの所見から、高フルクトース摂取が卵巣摘出した雌性マウスにおける NAFLD/NASH の進行を増強したことが示唆された。