

論 文 内 容 要 旨

題目 Defective endoplasmic reticulum stress response via X box-binding protein 1 is a major cause of poor liver regeneration after partial hepatectomy in mice with non-alcoholic steatohepatitis
(X box-binding protein 1 を介した小胞体ストレス応答不全は非アルコール性脂肪肝炎モデルマウスにおける肝部分切除後の肝再生不良の主要な要因である)

著者 Katsuki Miyazaki, Yu Saito, Mayuko Ichimura-Shimizu, Satoru Imura, Tetsuya Ikemoto, Shinichiro Yamada, Kazunori Tokuda, Yuji Morine, Koichi Tsuneyama, Mitsuo Shimada
2022 年 12 月 29 日 発行
Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences
第 29 巻第 12 号 1241 ページから 1252 ページに発表済
DOI: 10.1002/jhbp.1142

内容要旨

近年非アルコール性脂肪肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD, Non-alcoholic steatohepatitis; NASH) からの肝発癌が増加しつつある。このような背景で臨床上問題となるのが、NASH を背景とする肝予備能低下は、根治的肝切除を困難とし、治癒切除率低下や合併症増加を引き起こす。しかし、NASH に起因する肝切除後再生不良の詳細なメカニズムは未だに解明されていない。

我々の教室ではこれまでに、肝切除術後肝再生に関する研究を継続しており、特に高齢者における肝再生不良に小胞体ストレス応答不全が関与していることを報告している。今回、NASH 肝切除肝再生においても小胞体ストレス応答不全が関与するという仮説にもとづき、NAFL・NASH モデルマウスを作成し 70%部分肝切除を行った。術前肝内遺伝子発現、術後肝再生率・生存率、術後肝再生関連遺伝子 (HGF・TGF- β)、小胞体ストレス応答関連遺伝子 (IRE-1 α ・X box-binding protein 1 (XBP-1)s・XBP-1u)、肝細胞内脂肪滴の評価を、3 群間で比較検討した。

様式(8)

得られた結果は以下の通りである。

1. NAFL モデルでは脂肪変性及び肝細胞の風船様変性を、NASH モデルではより顕著な炎症細胞浸潤に加えて線維化を認めた。肉眼的には白色調の肝臓を呈し、NASH モデルは肝体重比率が高値であった。
2. NASH モデルでは肝内 TNF- α 発現が高値であった。不良タンパク除去反応を反映する XBP-1s/XBP-1u は NASH 群で高く、慢性的な小胞体ストレスシグナルが確認された。
3. 肝切除後再生は、術後 24・48hr・7 日目いずれも NASH モデルが不良であった。術後 7 日目の生存率はコントロール 90%、NAFL 60%、NASH 40%であった。NASH 群において術後 4・8 hr の肝内 TGF- β 発現が高値を示した。
4. 肝切除後正常な小胞体ストレス応答である XBP-1s mRNA 上昇が NASH 群では認められず、XBP-1s/XBP-1u は術後 4hr より低値を推移し、結果として肝内 Caspase-3 陽性細胞を認めアポトーシスが誘導された。
5. Transient regeneration-associated steatosis (TRAS) は肝切除後肝細胞内に小脂肪滴を再生エネルギー源として蓄積する現象であり、NASH モデルでは、直径 10 μ m 以上の巨大脂肪滴が術後 4hr から出現し 24hr 経過後もその数は増え続け、正常な TRAS を認めなかった。

以上より、NASH モデルマウスにおいて、XBP-1s を介した小胞体ストレス応答不全が肝切除後の肝再生不良の主要な要因であることが示唆された。