

論文内容要旨

論文題目

肥満ラットの肝脂肪沈着及びインスリン抵抗性に対するアンジオテンシンⅡの役割

責任分野：消化器病態制御内科学 講座

氏名：佐々木 隆志

【内容要旨】(1,200字以内)

【背景】肥満者の増加に伴い、内臓脂肪蓄積を基盤として発病する非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) が注目されている。NASH は強いインスリン抵抗性を有する特徴がある。一方、アンジオテンシンⅡは炎症のキーマediatorであるが、肝疾患においても肝炎や肝線維化を惹起することが知られており、アンジオテンシンⅡ 1型 (AT1) 受容体拮抗薬を用いた肝線維化抑制療法の開発が進みつつある。またアンジオテンシンⅡはインスリンシグナル伝達障害を惹起し、AT1 受容体拮抗薬にはインスリン抵抗性を改善する作用があることが知られている。【目的】高脂肪食を負荷し、肝に高度の脂肪沈着とインスリン抵抗性を惹起する肥満モデルを用いて、AT1 受容体拮抗薬のインスリン抵抗性改善に対する効果を検討した。【方法】レプチンレセプター欠損型 Zucker ラット (Fatty および Lean ラット) に4週間の高脂肪食を負荷し、肥満ラットを作成した。高脂肪食負荷後に AT1 受容体拮抗薬 (CS-866) 1mg もしくは 10mg/kg/day をそれぞれ2週間もしくは4週間経口投与し、AT1 受容体拮抗薬の糖質代謝及び脂質代謝に対する影響を検討した。また高脂肪食負荷後の Fatty ラットおよび対照の Lean ラットの肝臓より total RNA を抽出し DNA マイクロアレイを行い、更に AT1 受容体拮抗薬の投与後の total RNA と共に RT-PCR を行った。【結果】高脂肪食負荷後の Fatty ラットの肝組織標本では高度の脂肪肝が確認された。脂質代謝においては、AT1 受容体拮抗薬投与により血清遊離脂肪酸濃度および肝組織中中性脂肪濃度は共に有意に低下し、血清アディポネクチン濃度は用量依存的に増加した。また、HOMA-IR は AT1 受容体拮抗薬の2もしくは4週間投与で、対照群に比べ 1mg/kg 投与群でそれぞれ 62.6%、44.8%、10mg/kg 投与群でそれぞれ 70.6%、65.7%の減少が認められ、用量依存的なインスリン抵抗性改善作用が認められた。DNA マイクロアレイでは、増殖因子、鉄代謝、脂質代謝、線維化に係わる遺伝子の発現増強が、またインスリンシグナルに係わる遺伝子の発現低下が見られた。脂質代謝に重要な役割を持つ stearyl-coenzyme A desaturase 1 (SCD-1) の発現が増加していることに着目し、AT1 受容体拮抗薬負荷後の RT-PCR を行ったところ負荷前と比べ有意な発現低下を認めた。【結論】AT1 受容体拮抗薬は、肥満ラットにおいて肝脂肪沈着及びインスリン抵抗性を改善させたことから、アンジオテンシンⅡが脂肪肝及びインスリン抵抗性発現に関与しているものと思われた。




平成 19 年 2 月 1 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 佐々木 隆志

論文題目：肥満ラットの肝脂肪沈着及インスリン抵抗性に対するアンジオテンシンIIの役割

審査委員：主審査委員 石井 邦 明 
副審査委員 高 永 真 琴 
副審査委員 藤 井 順 逸 

審査終了日：平成 19 年 1 月 19 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

肥満者の増加に伴い、内臓脂肪蓄積を基盤として発病する非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) が注目されている。NASH は強いインスリン抵抗性を示す特徴がある。一方、アンジオテンシン II (AII) は強力な昇圧作用を示すばかりでなく、様々な臓器において重要な作用を有することが知られている。肝臓において AII は肝炎や肝線維化を惹起する。また高血圧患者におけるインスリン抵抗性に AII が関与していることも知られている。

佐々木隆志氏は、これらの背景をもとに、肥満時に認められる肝の脂肪沈着ならびにインスリン抵抗性における AII の関与を明らかにする目的で本研究を行った。

レプチンレセプター欠損型 Zucker ラット (Fatty および Lean の 2 系統) に 4 週間の高脂肪食を負荷して肥満ラットを作製した後、AII タイプ 1 受容体拮抗薬 (ARB) のオルメサルタン 1 mg/kg/day もしくは 10 mg/kg/day を 2 ないし 4 週間経口投与し、ARB の糖質代謝および脂質代謝に及ぼす影響を検討した。また、高脂肪食負荷後の Fatty および Lean ラットの肝臓より RNA を抽出し、DNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現の解析を行った。さらに、マイクロアレイにて発現量の違いが認められた遺伝子のなかで脂質代謝に重要な役割を持つ Stearoyl-Coenzyme A desaturase 1 (SCD-1) に注目し、ARB がその発現に影響を及ぼすかどうかをリアルタイム PCR 法によって検討した。結果は以下の通りである。

高脂肪食負荷後の Zucker ラットのうち Fatty ラットの肝組織標本において高度の脂肪沈着が確認された。また、Fatty、Lean ラットともインスリン抵抗性の著明な増加が認められ、血清遊離脂肪酸値、中性脂肪値の増加も認められたが、その程度は Fatty ラットの方が顕著であった。このラットに ARB を投与したところ、用量依存的なインスリン抵抗性の改善作用が認められた。また、脂質代謝に関しては、血清遊離脂肪酸値および肝組織中の中性脂肪値の有意な低下が認められた。DNA マイクロアレイの結果、脂質代謝に重要な SCD-1 の発現が Lean ラットと比べ Fatty ラットにおいて増大していたため、リアルタイム PCR 法で検討したところ、ARB の投与によって SCD-1 遺伝子発現の有意な低下が認められた。

以上の結果から、ARB が肥満ラットにおいてインスリン抵抗性を改善させることおよび肝脂肪沈着を減少させることが明らかとなった。また、ARB の脂質代謝に対する作用において SCD-1 遺伝子発現の抑制が関与している可能性が示唆された。本研究は、良くデザインされており、結果の解釈も適切である。さらに、ARB による NASH 治療の可能性を示唆する臨床的に有用な研究でもあり、審査会は学位 (医学博士) を授与するに値するものと判定した。

(1, 200 字以内)