

30amF-604

メタボロミクスが明示した脂肪肝炎に関する炎症カスケード

○松原 勤^{1,2}, 田中 直樹², Frank GONZALEZ²(¹大市大院医, ²米国衛研)

【目的】食生活習慣や環境汚染物質の曝露など様々な要因で誘発し得る脂肪肝炎の病態は盛んに解析されているが、脂肪肝炎の分子病態と血清代謝産物の関連性は知られていない。そこで本研究は血清代謝産物変化の視点から脂肪肝炎の分子病態の理解に挑戦した。

【方法】UPLC-ESI-QTOFMS と多変量解析によってダイオキシン(TCDD)誘発性脂肪肝炎マウスの代謝的特徴を同定し、その脂肪肝炎の分子病態を解析した。さらに、メチオニン・コリン欠乏食(MCD)誘発性脂肪肝炎マウスならびに *db/db* マウス(単純性脂肪肝)と比較検討した。

【結果】TCDD 曝露により肝 Carboxylesterase 3(CES3)発現低下、血清アゼライン酸モノエステルの上昇とアゼライン酸の減少が認められた。肝 CES3 発現低下は、直接的な AhR/ARNT シグナルの活性化ではなく、TCDD 曝露によって刺激された TGFβ-SMAD3 ならびに IL6-STAT3 シグナルにより生じていた。これらの変化は脂肪肝炎と関連していた。MCD 誘発性脂肪肝炎でも同様に肝 CES3 発現の低下、血清アゼライン酸モノエステルの上昇ならびに TGFβシグナルの活性化が認められたが、単純性脂肪肝(*db/db* マウス)ではこれらの変化は認められなかった。TCDD ならびに MCD を投与したマウスの肝臓に CES3 を強制発現させると、上昇した血清アゼライン酸モノエステル/アゼライン酸比や TGFβ発現が減弱し、脂肪肝炎、特に MCD 誘発性脂肪肝炎が顕著に緩和された。

【考察】血清アゼライン酸代謝産物の変容は脂肪肝炎を反映することが示され、CES3 および TGFβ、脂肪肝炎の代謝的連関の存在が示唆された。