

2012 年度研究助成 研究成果報告書（HP掲載用）

研究課題名：NASH モデルマウスの肝障害進行に及ぼす分岐鎖アミノ酸投与の効果

神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部栄養学科

飯田 綾香

【研究要旨】

非アルコール性脂肪肝の患者数は 1000 万人にも達し、一部は肝炎（NASH）から肝硬変等へとより重症化することが知られている。しかし、NASH の発症抑制や進展抑制等は十分研究されていない。本研究では、新規な NASH モデルである STAM マウスへ肝硬変や肝性脳症などの重症疾患に有効とされる分岐鎖アミノ酸を投与し、NASH の発症抑制を検証した。その結果、分岐鎖アミノ酸の中でもロイシンおよびイソロイシンの投与が STAM マウスの血清中 ALT を有意に抑制し肝機能障害を抑制することを見出した。さらに肝臓組織学的検査において、肝脂肪化を抑制することが示唆された。すなわち、ロイシンおよびイソロイシン投与が NASH の新規な予防法に繋がることが期待された。

【研究目的】

非アルコール性脂肪肝炎（NASH: non-alcoholic steatohepatitis）は予後不良な肝硬変や肝癌へと進展することから、NASH の発症予防ならびに続発する重症肝疾患への進展抑制の確立が望まれている。また、肝硬変等の重症肝疾患で分岐鎖アミノ酸（BCAA: branched-chain amino acids）投与の治療効果などは示されているものの、NASH の発症予防等における BCAA 投与の効果は検討されていない。さらに、近年 BCAA の中でも各アミノ酸（バリン [Val]、ロイシン [Leu]、イソロイシン [Ile]）は異なる生理作用を有することが明らかとされている（下村、2012）。そこで、本研究では NASH 病態モデルマウスとして STAM マウスを用い、各々の BCAA を単独投与し、NASH 発症に及ぼす影響を検討した。

【研究方法】

C57BL/6J マウスに Streptozotocin を接種して臍機能を低下させ、次いで 4 週齢にて計 4 群に群分けし、各群に高脂肪食（Control 群）、3%Val 添加高脂肪食（Val 群）、3%Leu 添加高脂肪食（Leu 群）または 3%Ile 添加高脂肪食（Ile 群）を 4 週間投与した。8 週齢満了時にペントバルビタール麻酔下にて血液及び肝臓を採取した。採取した血液及び肝臓は、血清生化学検査（AST、ALT）ならびに肝組織学的検査（HE 染色、オイルレッド O 染色）を行った。

【研究結果】

Control 群は前報（飯田ら、日本栄養・食糧学会、2014）と同様に安定した NASH の発症が確認された。一方、Leu 群及び Ile 群の血清 AST 及び ALT は、Control 群及び Val 群と比べ、有意な低値もしくは低値を示す傾向にあった。また、HE 染色による肝組織学的検査の結果、Control 群及び Val 群において肝脂肪化及び肝細胞の風船様腫大が認められたものの、

Leu 群及び Ile 群のこれらの組織学的变化は軽度であった。さらに、オイルレッド O 染色にて肝臓中の脂肪を染色した結果、Control 群及び Val 群の肝臓は重度の脂肪沈着が認められたものの、Leu 群及び Ile 群の肝臓は脂肪沈着が軽度であった。

【考察】

以上の結果から、BCAA の中でも Val 以外のアミノ酸、すなわち Leu 及び Ile は NASH 発症時の肝障害を抑制すること、また NASH の発症要因である肝臓での脂肪蓄積や肝細胞の風船様腫大を抑制することが示唆された。近年、Leu 及び Ile の投与は肥満モデルマウスの脂質代謝を改善すると報告 (Zang Y *et al.*, 2007, Nishihara J *et al.*, 2010) されていることから、Leu 及び Ile 投与による脂質代謝の改善が NASH 発症抑制機序の一つとして考えられるが、本研究のみでは機序の詳細は不明であり、今後さらなる検討が必要である。