

# 脂肪肝形成に及ぼす栄養素の効果

## 肝星細胞株活性化に及ぼす糖質の作用

博士前期課程 食物栄養学専攻 西川 佳江

### 【背景・目的】

近年、日本において非アルコール性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis, NASH）が増加している。フルクトースは肝臓の脂肪合成を促進し、脂肪蓄積を亢進させると報告されており、非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)の増悪因子とされている。肝細胞への脂肪蓄積が、肝臓の線維化を促進させる肝星細胞の活性化を引き起こすのではないかとされているが、今回、フルクトースが直接肝星細胞を活性化しコラーゲン産生を高める可能性、及び炎症性サイトカインである形質転換増殖因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )存在下に肝星細胞活性化を増強する可能性をラット星細胞株(RI-T 細胞)を用いて検討した。さらに、活性酸素種(ROS)のブロッカーであるN-アセチル-L-システイン(NAC)や細胞内シグナル伝達阻害薬のフルクトース作用への影響を調べ、フルクトースの作用機構について検討した。

### 【方法】

#### 細胞培養

10%牛胎児血清、ペニシリン G カリウム (100 $\mu$ g/ml)、カナマイシン (15.5 $\mu$ g/ml) を含む Roswell Park Memorial Institute1640 メディウムを用いてラット肝星細胞 RI-T 細胞を 12 穴プレートで培養した。メディウムをフルクトース、グルコース、TGF- $\beta$  を含むメディウムに置換したのち 48 時間培養、その後、RNA 抽出、cDNA 化を行い RT-PCR で I 型コラーゲン a1 鎖 (COL1A1)、 $\alpha$ -平滑筋アクチン( $\alpha$ -SMA) mRNA 量の測定を行った。

### 【結果、考察】

フルクトースは RI-T 細胞において COL1A1 mRNA 量を増加させたが、 $\alpha$ -SMA mRNA 量は増加させなかった。グルコースも COL1A1 mRNA 量を増加させたが、フルクトースによる増加量に比べてその増加量は小さかった。TGF- $\beta$  は COL1A1 mRNA 量を増加させた。TGF- $\beta$  による  $\alpha$ -SMA mRNA 量の増加量は、フルクトース、グルコースより明確であった。NAC の存在下ではフルクトースは COL1A1 mRNA 量を増加させなかった。JNK の阻害剤はフルクトース、TGF- $\beta$  の COL1A1 mRNA 量増加反応を抑制した。ERK の阻害剤は TGF- $\beta$  の COL1A1 mRNA 量増加を抑制した。

### 【結論】

フルクトースは肝星細胞株を直接活性化し COL1A1 mRNA を増加させる。

フルクトースは RI-T 細胞に直接作用し、ROS 産生/MAPK シグナルを介して COL1A1 mRNA を増加させることが示唆された。