

本研究は、食餌負荷による酸化ストレスの亢進が、酸化 LDL 受容体である Lectin-like oxidized LDL receptor-1(LOX-1)の過剰発現および局所のレニン・アンジオテンシン系(RAS)の亢進を介し炎症が惹起され、様々な臓器障害を誘発する可能性を示した。動脈硬化モデルマウスであるアポ蛋白 E 遺伝子欠損マウス(apoEKO)および LOX-1 過剰発現マウス(LOX-1tg)を用いて、LOX-1 遺伝子の用量依存性(gene titration)の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 動脈硬化モデルマウスである apoEKO マウスに LOX-1tg マウスを掛け合わせ、高食塩・高脂肪食を 8 週間負荷したところ、腎動脈のリモデリングが生じた。腎臓における LOX-1 の発現が亢進し、さらに NADPH オキシダーゼ活性の亢進、NADPH オキシダーゼコンポーネントの mRNA の発現上昇、4HNE および 3 ニトロチロシン免疫染色における濃染、4HNE 蛋白レベルの上昇などの所見を認め、酸化ストレスの増悪が確認された。また、腎臓における局所の RAS の亢進が認められ、これらの悪循環が生じ炎症が惹起されることが F4/80 免疫染色の濃染により示され、その結果、腎動脈のリモデリングが示された。さらに、抗酸化薬、angiotensin II type 1 receptor blocker(ARB)を投与し RAS を抑制し酸化ストレスを軽減することにより、これらの病変が改善することが示された。

2. apoEKO マウスに LOX-1tg マウスを掛け合わせ、高食塩・高脂肪食を 8 週間負荷したところ、非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)が発症した。肝臓における LOX-1 の発現が亢進し、さらに、NADPH オキシダーゼ活性の亢進、4HNE の免疫染色における濃染、4HNE 蛋白レベルの上昇、NBT 還流実験の結果から酸化ストレスの増悪が示された。また肝臓における局所の RAS の亢進も加わり、これらの悪循環が原因となり炎症が惹起されることが F4/80 免疫染色の濃染により示された。さらに、Masson-trichrome、 α SMA 染色の濃染、血清ヒアルロン酸値の上昇、PAI1、TGF β の mRNA の発現亢進から、線維化の増悪を確認し、NASH の発症が示された。これらの臓器障害は、抗酸化薬、さらに ARB により RAS を抑制し酸化ストレスを軽減することで改善することが示された。

以上、本論文は、高脂肪食負荷のみでは発症しない臓器障害も、高食塩食を加えることにより、さらなる酸化ストレスの亢進を招き、これらに LOX-1 の発現および局所の RAS の亢進が関与し、炎症が惹起され、臓器障害が誘発される可能性を示した。LOX-1 および apoEKO 関連マウスにおいては、高脂肪食のみを負荷したうえでの検討が多く、高脂肪食に加え、高食塩食を負荷した検討はこれまで未知であった。また、本モデルを用いた、腎動脈のリモデリングおよび NASH に関する報告もこれまで皆無であった。メタボリックシンドロームとその臓器障害の発症を検討するにあたり、食餌性の酸化ストレスおよび LOX-1 の過剰発現が深く関与していることが示され、メタボリックシンドロームとその臓器障害の病態の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。