

Low-frequency, mild-gradient chronic intermittent hypoxia still induces liver fibrogenesis in mice on a high-fat diet

工藤 淳平

論文内容の要旨

代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease : MASLD) は閉塞性睡眠時無呼吸 (Obstructive Sleep Apnea : OSA) の併存によって悪化する。OSA における高頻度の慢性間欠性低酸素症 (Chronic Intermittent Hypoxia : CIH) が MASLD の肝線維化進展を促進することが知られている。しかし、高地での運動トレーニングに類似性のある低頻度で緩徐な酸素濃度勾配 CIH 条件下の MASLD への影響は明らかではない。本研究では 20 週間、通常食群 (Control) あるいは高脂肪食 (High fat Diet : HFD) を摂取したマウスを 4 週間、12 分/サイクル、1 日 8 時間の低頻度 CIH に曝露し、非曝露群 (Room Air : RA) と比較した。検討内容には、血液生化学検査、肝臓の脂肪化・線維化の測定、酸化ストレスマーカー (肝臓 8-OHdG および血清亜硝酸塩/硝酸塩濃度) の評価、さらにサイトカイン抗体アレイによる炎症性因子の特定が含まれる。各々の結果を以下に示す。

1. ALT/AST や脂質レベルなどの臨床検査パラメータは、HFD + CIH グループと HFD + RA グループ間で有意差を認めなかった。
2. HFD + CIH グループでは肝線維化レベルと酸化ストレスマーカーが上昇し、低頻度かつ緩徐な CIH が脂肪肝における線維化を加速させていた。
3. 空腹時血糖値とインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR は、Control 及び HFD の両群で、低頻度 CIH によりむしろ改善傾向を示した。
4. 細胞間接着分子 1 (ICAM-1) およびオステオポンチン (OPN) の発現は、Control + RA, Control + CIH, HFD + RA, HFD + CIH の順に上昇していた。

一般に脂肪肝の線維化促進はインスリン抵抗性の増大と密接に関連していると考えられている。しかし、本研究は低頻度で緩徐な CIH がインスリン抵抗性を悪化させることなく、マウス脂肪肝の線維化を促進することを示したものである。

論文審査結果の要旨

本研究は、OSA を模倣した低頻度 CIH が肝臓にどのような影響を与えるかを検討したものである。その結果、低頻度 CIH は酸化ストレスの亢進によってマウス脂肪肝の線維化を促進した。更にその病態には ICAM-1 と OPN の発現の上昇が関与していた。本研究は、OSA の肝臓への影響につながる知見であり、歯学に寄与するところが多く、博士 (歯学) の学位に値するものと審査する。

主査 森田 貴雄

副査 三上 正人

副査 水橋 史

最終試験の結果の要旨

工藤淳平に対する最終試験は、主査 森田 貴雄教授、副査 三上 正人教授、副査 水橋 史教授によって、主論文に関する事項を中心として口頭試問が行われ、優秀な成績をもって合格した。