

Title	5-Aminolevulinic acid combined with ferrous iron ameliorate ischemia-reperfusion injury in the mouse fatty liver model
Author(s)	李, 少偉
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61519
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	李 少偉 Shaowei Li
論文題名 Title	5-Aminolevulinic acid combined with ferrous iron ameliorate ischemia-reperfusion injury in the mouse fatty liver model (5-アミノレブリン酸と鉄イオンの併用はマウス脂肪肝モデルにおける虚血再灌流障害を軽減する)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 Steatotic liver grafts are challenging because they are more susceptible to oxidative stress by ischemia-reperfusion (I/R) injury. An intermediate in heme synthesis, 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is fundamental in aerobic energy metabolism. Heme oxygenase-1 (HO-1) cleaves heme to form biliverdin, carbon monoxide (CO) and iron (Fe^{2+}), which is used with 5-ALA. In the present study we tried to investigate the hypothesis that 5-ALA/Fe^{2+} has a beneficial effect on acute I/R injury in mouse steatotic liver model. 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 Male C57BL/6 mice were all fed with methionine and choline-deficient high fat (MCDHF) diet for 3 weeks to establish steatotic liver model, then randomized into 5 groups as follows: MCDHF diet (MCDHFD); MCDHF diet and saline treated before I/R (MCDHF I/R); MCDHF diet and 5-ALA/Fe^{2+} treated before IR (MCDHF+5-ALA/Fe^{2+} I/R). I/R liver injury was induced warm ischemia for 15min, followed by 1hr or 3hrs reperfusion in (1h) and (3h) group, respectively. For <i>in vitro</i> study, inflammatory cytokines were measured by in Kupffer cells isolated from treated with or without 5-ALA/Fe^{2+} treatment of I/R injury of fatty liver mice models. Serum AST and ALT levels, thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) content in the liver, the area of necrosis in the liver, the number of TUNEL-positive cells and F4/80 positive macrophages were significantly higher in both MCDHF I/R the (1h) and (3h) groups than the MCDHFD group, and were dramatically attenuated in MCDHF+5-ALA/Fe^{2+} both (1h) and (3h). Compared to MCDHF I/R groups, inflammatory cytokine genes were all markedly reduced by 5-ALA/Fe^{2+} treatment. Endogenous CO concentration in the steatotic liver was up-regulated after oral administration of 5-ALA/Fe^{2+}. Moreover, HO-1 expression was significantly increased by treatment with 5-ALA/Fe^{2+}. In vitro study, 5-ALA/Fe^{2+} significantly diminished the expression of inflammatory cytokines, but induced HO-1 expression. 〔総括(Conclusion)〕 These results suggest that 5-ALA/Fe^{2+} noticeably protected I/R injury in mouse fatty liver model.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 李 少偉		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	高原 史郎
	副 査 大阪大学教授	緒阪 善隆
	副 査 大阪大学教授	竹原 敏明

論文審査の結果の要旨

脂肪肝における虚血再灌流障害 (I/R) を引き起こす急性肝障害の抑制を目的とした。
MCDHFを使用したマウス脂肪肝モデルを用い、I/Rを発症させ、5-Aminolevulinic acid と鉄の併用によってNrf2を活性化してH0-1の発現を増加させた。
このマウス脂肪肝モデルでは血清中AST, ALT, TBARSの発現が増加し、肝細胞壊死、肝細胞アポトシース及びF4/80の陽性細胞数が増加となった。このモデルを道いてI/Rを起こすと炎症サイトカインの発現が増加した。
これらの増加は5-ALA/鉄投与によって全て抑制された。
抑制効果の指標であるCO濃度は5-ALA/鉄を投与した後に増加しH0-1の発現も増加した。
またKupffer細胞での5-ALA/鉄の効果も証明された。
これらの結果によって、5-ALAと鉄を使用すると脂肪肝の虚血再灌流障害を抑えることが示された。
このメカニズムについては、5-ALA/鉄がH0-1の発現を上昇させ、COの産生を増加し、抗酸化、抗炎症、抗アポトシースの作用を引き起こすことである。
この研究結果は効果が顕著であり、臨床応用に結びつくことが期待され、博士 (医学) の学位授与に値する。