

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590850

研究課題名(和文) アルコール性肝障害の進展メカニズムと突然死との関連性について

研究課題名(英文) Relationship between alcoholic liver disorders and sudden death

研究代表者

藤宮 龍也 (FUJIMIYA, Tatsuya)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50219044

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：アルコール性肝障害の進展メカニズムと突然死との関連性を調べることを目的に、慢性アルコール性肝障害を発症した動物モデルを作成し、不整脈性の突然死とアルコール性肝障害の関係を調べた。リーバ食と呼ばれるアルコール液体流動食をマウス・ラットに約6週間にわたり投与した。その後コントロール群、慢性アルコール投与継続群、慢性アルコール投与後離脱1日・3日・1週間～3週間の実験動物群を作成し、病理形態学で肝臓・心臓を検討した。慢性アルコール投与後離脱1日群のみ突然死が見られたが、その他の群ではほとんど認められなかった。肝臓では脂肪沈着と星細胞の増生が認められ、心臓では心筋間質の線維化傾向が認められた。

研究成果の概要(英文)：We studied the relationship between alcoholic liver disorders and sudden death. Rats and Mouse were treated with Liber diet which includes alcohol or sugar of the same calories for 6 weeks. Then animals were divided to the control group, sustained alcohol treated group and alcohol withdrawal group for 1day to 3 weeks. The liver and heart were pathologically examined. As a result, the sudden death occurred in the alcohol withdrawal group for 1 day. The liver revealed fat deposits and myofibroblast proliferation. The heart revealed slight fibrosis between myocytes.

研究分野：法医学

キーワード：アルコール 肝障害 脂肪肝 突然死 大酒家 心筋症 法医学 アルコール医学

1. 研究開始当初の背景

(1) アルコールの慢性飲酒は全身に影響を及ぼし、肝臓と中枢神経系の障害が有名であるが、同時に心臓や膵臓・内分泌系・生殖器系などいろいろな臓器に障害が生じる。アルコール性臓器障害については、肝臓や中枢神経系を中心に研究されているが、心臓についてはアルコール性心筋症が知られているものの、あまり研究されていない。

(2) 死因としてアルコール性肝硬変やアルコール性肝炎が注目されているが、アルコール飲酒者においてほとんど肝障害が軽度であるにもかかわらず、突然死することが知られ、大酒家突然死症候群と呼ばれている。アルコール性心筋症として検討されているが、突然死としての研究はあまりなされていない。この疾患については、法医学領域の突然死において無視できない割合を占めており、その病態の解明は重要である。

(3) 我々は慢性的なアルコール投与による心臓における交感神経系の活性化や不整脈の発生リスクの増加を報告してきた。我々の研究によると不整脈はアルコール離脱期に発生しやすいとの基礎データが得られつつあり、慢性飲酒期とアルコール離脱期の詳細な検討が必要である。

(4) そこで、本研究は、アルコール性臓器障害の中でも肝臓と心臓に焦点をあてて研究を行うものである。

2. 研究の目的

(1) アルコール性肝障害の進展メカニズムと突然死との関連性を調べることを目的にした。

(2) 慢性アルコール性肝障害を発症した動物モデルを作成し、不整脈性の突然死とアルコール性肝障害の関係を調べた。

3. 研究の方法

(1) アルコール依存症・アルコール性臓器障害動物の作成

マウスにアルコールを5%から始めて10%にして飲水瓶に入れて投与した。様子を見ながら8週間と16週間投与した。同時にコントロール群を同様の環境におき、アルコールを水に置き換えて飼育した。ラットも対象とし、慢性アルコール投与用の液体性の特殊試料(リーバー食)を使用してアルコール依存性・アルコール性臓器障害動物を作成、その状態を随時、病理組織学的に検討した。山口大学動物施設を使用し、医学部動物使用委員会より審査を終了している(13-010)。

マウス・ラットがアルコール依存性・アルコール性臓器障害を示すようになった段階で、依存性・臓器障害の程度を病理組織学的に検討するとともに、免疫組織学的検索を行

った。特に、コントロール群、慢性アルコール投与継続群、慢性アルコール投与後離脱1日・3日・1週間～3週間の実験動物群を作成し、その発育状況や病状を調べた。

(2) 病理形態を中心に、主に、肝臓・心臓を検討した。

4. 研究成果

(1) コントロール群、慢性アルコール投与継続群、慢性アルコール投与後離脱3日・1週間～3週間の実験動物群では突然死は認められなかった。

(2) 慢性アルコール投与後離脱1日群のみ突然死が見られたが、その他の群ではほとんど認められなかった。肝臓では脂肪沈着と星細胞の増生が認められた。

心臓ではコントロール群に比べ(図1)慢性アルコール投与継続群(図2)と慢性アルコール投与後離脱群(図3)において、心筋間質の線維化傾向が認められた。

心筋の線維化は離脱群の方が増加している傾向が認められた。

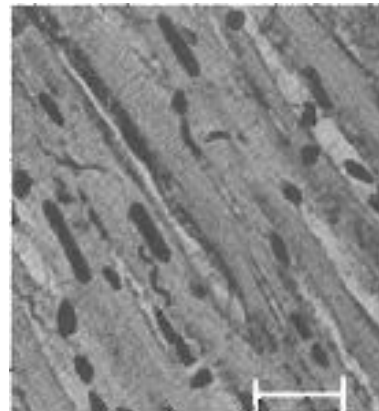


図1a. コントロール群の心筋(縦断)

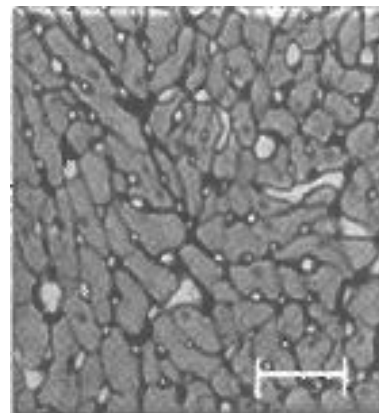


図1b. コントロール群の心筋(横断)

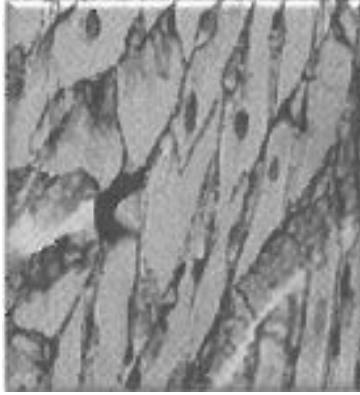


図 2 a . 慢性アルコール投与継続群の心筋
(縦断)

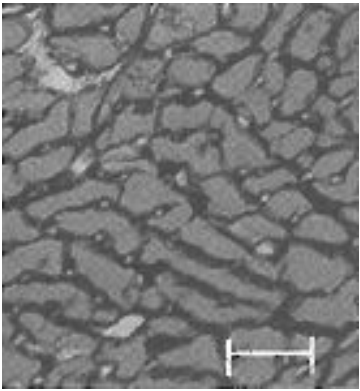


図 2 b . 慢性アルコール投与継続群の心筋
(横断)

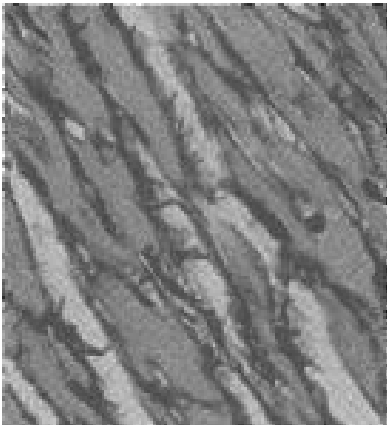


図 3 a . 慢性アルコール投与後離脱群の心筋
(縦断)

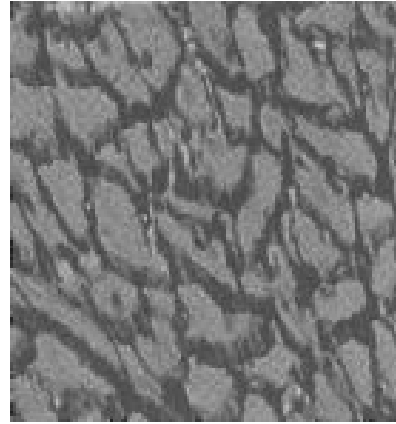


図 3 b . 慢性アルコール投与後離脱群の心筋
(横断)

(3) 突然死は離脱直後に発症しやすいことが確認された。心筋の線維化自体は、離脱群の方が増加している傾向が認められたことから、離脱による交感神経活性化が突然死と関係している可能性が考えられた。

離脱による突然死モデル：

離脱の繰り返し

心筋線維化・交感神経活性化

不整脈の発症リスク上昇

心臓突然死の確率上昇

(4) 以上のことから、アルコール性心臓性突然死における交感神経活性化と心筋細胞ギャップ結合リモデリングとの関連が疑われ、追加実験を行った。また、肝臓での星細胞の活性化を検討した。

<引用文献>

劉金耀、高瀬泉、白鳥彩子、藤宮龍也、
アルコール性心臓性突然死における交感
神経活性化と心筋細胞ギャップ結合リモ
デリングとの関連、アルコールと医学生
物学、31巻、2012、54-56

岡村菜奈子、劉金耀、高瀬泉、白鳥彩子、
劉旭、藤宮龍也、アルコール性脂肪肝ラ
ットにおける交感神経活性化を介する肝
臓星細胞の活性化、アルコールと医学生
物学、査読有り、32巻、2013、51-55

〔雑誌論文〕(計 5 件)

白鳥彩子、劉金耀、劉旭、藤宮龍也、高
血圧症がアルコール性肝障害に及ぼす影
響 - SHR ラット慢性飲酒モデルによる基
礎的検討 - 、アルコールと医学生物学、
査読有り、33巻、2014、95-98

白鳥彩子、劉金耀、堀口直也、劉旭、藤
宮龍也、高血圧自然発症ラットにおける
慢性アルコール投与による肝障害の増悪
への影響、日本アルコール・薬物医学会
雑誌、査読有り、48巻、2013、216-222

岡村菜奈子、劉金耀、高瀬泉、白鳥彩子、
劉旭、藤宮龍也、アルコール性脂肪肝ラ
ットにおける交感神経活性化を介する肝
臓星細胞の活性化、アルコールと医学生
物学、査読有り、32巻、2013、51-55

白鳥彩子、劉金耀、高瀬泉、岡村菜奈子、
藤宮龍也、アルコール性肝障害における
酸化ストレスと交感神経活性化との関連、
アルコールと医学生物学、査読有り、3
1巻、2012、113-115

劉金耀、高瀬泉、白鳥彩子、藤宮龍也、
アルコール性心臓性突然死における交感
神経活性化と心筋細胞ギャップ結合リモ
デリングとの関連、アルコールと医学生
物学、査読有り、31巻、2012、54-56

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤宮 龍也 (FUJIMIYA, Tatsuya)
山口大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：50219044

(2) 研究分担者

劉 金耀 (LIU, Jinyao)
山口大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：60379956

白鳥 彩子 (HAKUCHO, Ayako)
山口大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：90593301

(3) 連携研究者

なし