

【要約】

Investigation of treatment for metabolic
dysfunction-associated steatotic liver disease
focusing on polyamine metabolism

(ポリアミン代謝に着目した代謝機能障害
関連脂肪性肝疾患治療法の検討)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：加藤直也教授)

小暮 禎祥

【背景と目的】

代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASLD）の患者数は世界的に増加の一途を辿っている一方、疾患のメカニズムは十分に解明されておらず、治療の選択肢は未だ限定的である。プトレッシン、スペルミジン、スペルミンなどのポリアミン代謝について、スペルミジン合成酵素およびスペルミン合成酵素の欠損が中性脂肪蓄積を誘導すること、アセチル化酵素（spemidine/spermine N¹-acetyltransferase 1; SAT1）が糖脂質代謝を改善することなどが指摘されているが、MASLDにおける研究は数少ない。我々はポリアミン代謝、特にポリアミン酸化と MASLD との関連について、モデルマウスを用いた検討を行った。

【方法】

本研究では、食餌介入後4週で重度の脂肪性肝炎を発症し、12週で肝線維化に至る KK-*A^{fl}*/MASLD モデルマウスを用いた。12週飼養した KK-*A^{fl}*/MASLD マウス肝臓のメタボローム解析を施行した。4週および12週飼養した KK-*A^{fl}*/MASLD マウス肝臓の定量PCRで遺伝子発現を評価した。KK-*A^{fl}*/MASLD マウスに対しポリアミン酸化酵素であるスペルミンオキシダーゼ（spermine oxidase; SMOX）阻害薬 MDL72527 を投与し、4週および12週にて肝重量、肝脂質合成遺伝子発現、肝臓における炎症および線維化に対する影響を評価した。

【結果】

メタボローム解析の結果、KK-*A^y*/MASLD マウスの肝臓において、ポリアミン代謝に関連する経路が有意に変動していた。ポリアミン合成の最終産物であるスペルミンが減少し、スペルミン酸化・アセチル化の産物であるプトレッシン、アセチルスペルミジンが増加していた。定量PCR でポリアミン酸化酵素 *Smox*、アセチル化酵素 *Sat1* の遺伝子発現が増加していた。ポリアミン酸化の副産物であるアルデヒド量も増加を示した。MDL72527 の投与では、肝腫大の改善、肝臓における *de novo* 脂肪酸合成関連遺伝子発現レベルの減少が見られた。一方、血清 ALT の低下は認められず、炎症や線維化に関連する遺伝子発現には影響がなかった。

【結論】

KK-*A^y*/MASLD マウスの肝臓において、ポリアミン酸化とアセチル化の亢進を認めた。ポリアミン酸化阻害が、肝臓の脂質代謝に影響を与えうることが見出された。