

Title	Decreased microsomal triglyceride transfer protein activity contributes to initiation of alcoholic liver steatosis in rats
Author(s)	杉本, 泰造
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44620">https://hdl.handle.net/11094/44620</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	杉本 泰造
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 18189 号
学位授与年月日	平成 15 年 10 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Decreased microsomal triglyceride transfer protein activity contributes to initiation of alcoholic liver steatosis in rats (ミクロゾームトリグリセライド転送蛋白活性の低下はラットのアルコール性脂肪肝の発症に寄与する)
論文審査委員	(主査) 教授 金倉 讓 (副査) 教授 堀 正二 教授 荻原 俊男

### 論文内容の要旨

【目的】 Microsomal triglyceride transfer Protein (MTP) は主に肝臓と小腸でのリポ蛋白の合成、分泌を制御する重要な転送蛋白である。これまで我々は肝臓での MTP 活性の亢進が過栄養状態における高中性脂肪 (TG) 血症の発症に関与していることを報告した。しかしながらその活性調節機構は未だ完全には明らかではない。

一方多量のアルコール摂取による脂肪肝は common disease の一つで、その発症に肝臓からのリポ蛋白の分泌の低下が関与するとされているが詳細は不明である。またラットにおいてヒト肝細胞増殖因子 hepatocyte growth factor (HGF) の投与が脂肪肝を改善するという報告がある。そこで本研究ではエタノール及び、HGF 投与による肝臓 MTP 活性の変化及び肝内脂質含量、血中脂質レベルについて、ラットを用いた in vivo の検討を行った。

【方法】 5 週齢の雄性 SD ラットを以下の 3 群 (n=6) にわけ、その内の 2 群にエタノール (5 g/day) を含む液体飼料を 37 日間与えて飼育した。残りの 1 群は正常群として、エタノールを含まない通常食を投与し、いずれも 37 日目に屠殺し、解析した。エタノールを投与した 2 群をエタノール/HGF 群とエタノール群に分けて前者は 31 日目より、7 日間ヒト組換え HGF を 800  $\mu$ g/kg/day 尾静脈から 1 日 1 回静注した。後者は対照として、生理食塩水を同様に静注した。MTP 活性は Wetterau らの方法に従って測定した。肝脂質含量は Folch 法にて肝脂質を抽出後、酵素法にて測定した。mRNA の解析は slot blot analysis および northern blot analysis を用いて行った。

ApoB 含有リポ蛋白の測定は ELISA 法を用いて行った。

#### 【成績】

(1) エタノール群は正常群に比して肝内脂質の増加を認めた。この変化は TG において著明であり、正常群の 4.9 倍であった。この増加はエタノール/HGF 群においては、その約 34% に抑制されていた。又、肝臓のコレステロール (TC) 含量においても同様の傾向を認めた。

(2) エタノール群は正常群に比して肝 MTP 活性は約 30% の有意な低下を示し、エタノール/HGF 群においては肝 MTP 活性は正常群のレベルまで回復していた。この変化は mRNA においてより顕著であった。

(3) 血中 TG、TC はエタノール/HGF 群で正常群及び、エタノール群に比して上昇していた。肝内 MTP 活性の変化によって血中 TG 濃度、肝内 TG 含量が調節されている可能性が示された。

(4) ACS (acyl-CoA synthetase) の mRNA は正常群に比してエタノール群、エタノール/HGF 群で同程度に増加

しており、HGF はエタノールによる TG 合成亢進には影響しない可能性が考えられた。

(5) 培養ヒト肝癌細胞株の HepG2 細胞において HGF の添加は ApoB 含有リポ蛋白の分泌を有意に亢進させ、MTP の mRNA を有意に増加させた。

【総括】以上のことからアルコールによる脂肪肝の発症機序において MTP 活性の低下に伴う肝臓からのリポ蛋白分泌障害が重要であること、及び MTP 活性の調節がアルコール性脂肪肝治療の新たな標的となり得ることが示された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究はアルコール性脂肪肝の病態解析を行い、Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) 活性の低下による肝臓からのリポ蛋白の分泌の低下がアルコール性脂肪肝の発症に重要な役割を果たす事を示し、また MTP 活性を正常化することが脂肪肝の治療に繋がる可能性を報告したものである。

MTP は主に肝臓と小腸でのリポ蛋白の合成、分泌を制御する重要な転送蛋白である。本研究者の教室では肝臓での MTP 活性の亢進が過栄養状態における高中性脂肪 (TG) 血症の発症に関与していることを報告してきた。

本研究では、本申請者はラットのアルコール性脂肪肝モデルにおいて肝臓の MTP 活性が低下していることを世界で初めて報告した。またラットにおいてアルコール性脂肪肝を改善するという報告がある Hepatocyte Growth factor (HGF) が、低下した MTP 活性を回復させることによって脂肪肝を改善するという事もあわせて報告した。

本申請者の研究により、アルコールによる脂肪肝の発症機序において MTP 活性の低下に伴う肝臓からのリポ蛋白分泌障害が重要であること、及び MTP 活性の調節がアルコール性脂肪肝治療の新たな標的となり得ることが示された。本研究はリポ蛋白の代謝および脂肪肝の成因と治療の研究の上でも重要であり、博士 (医学) の学位授与に値するものと考えられる。