



Title	Adiponectin deficiency exacerbates lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced liver injury in mice
Author(s)	松本, 仁
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46334
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	まつもと 松 本 ひとし 仁
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 20168 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 18 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学 位 論 文 名	Adiponectin deficiency exacerbates lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced liver injury in mice (アディポネクチン欠損マウスにおけるリポポリサッカライド/D ガラクトサミン肝障害の増強)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 林 紀夫 (副査) 教 授 金 倉 謙 教 授 門 田 守 人

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

アルコール性肝障害、non alcoholic steatohepatitis (NASH) などにおいて、エンドトキシン血症がその進展に関与する。Kupffer 細胞は innate immunity として lipopolysaccharide (LPS) を Toll-like receptor 4 等により認識し、TNF- α 等の pro-inflammatory cytokine や、IL10 等の anti-inflammatory cytokine を分泌することによりエンドトキシン血症における肝障害に重要な役割を果たす。従って、これらの疾患において Kupffer 細胞の制御は重要である。アディポネクチンは脂肪細胞特異的分泌蛋白で、血中マクロファージに作用してサイトカインの分泌を制御し抗炎症作用を示すことが明らかになっており、肥満やアルコール負荷によりその血中濃度が低下する。今回、アディポネクチンの Kupffer 細胞に対する作用を明らかにする目的で、SD ラットより分離した Kupffer 細胞を用い LPS 刺激に対するアディポネクチンの作用を検討した。さらにアディポネクチンの knockout (KO) マウスを用い D-galactosamine (GalN)/LPS による急性肝障害モデルにおけるアディポネクチン欠損の影響を検討した。

〔方法ならびに成績〕

SD ラットから比重遠心法により Kupffer 細胞を分離した。アディポネクチン (10 μ g/ml) を添加し 24 時間培養後、LPS (10 μ g/ml) を添加し経時的に培養上清における TNF- α 、IL10、IFN- γ の濃度を測定した。また、Kupffer 細胞におけるこれらの遺伝子発現の推移を real time PCR 法を用いて比較検討した。アディポネクチンの KO マウスと wild type (WT) マウスを用い急性肝障害モデルを作成し in vivo での AN の作用を検討した。GalN (700 mg/kg)/LPS (10 μ g/kg) を腹腔内に投与し経時的に血漿中 ALT、TNF- α 、IL10、IFN- γ を測定した。肝臓におけるこれらの遺伝子発現を経時的に real time PCR 法を用いて遺伝子発現量を定量した。また、肝組織における apoptosis は TUNEL 法にて検討した。Kupffer 細胞にアディポネクチンを添加した群は LPS 刺激後の培養上清において、TNF- α の濃度が有意に低値であり、IL10 の濃度は有意に高値であった。また、アディポネクチンを添加した

群は LPS 刺激による TNF- α 遺伝子発現の上昇が有意に抑制され、IL10 遺伝子発現が有意に亢進した。IFN- γ は LPS 刺激 4 時間後に KO マウスにおいて有意に亢進していた。GalN/LPS による急性肝障害モデルにおいて、KO マウスは WT マウスに比し有意に高い死亡率を示し、腹腔内投与後の血漿中 ALT は有意に高値であった。また KO マウスの肝組織において、有意に多くの TUNEL 陽性肝細胞を認めた。KO マウスにおいて投与後の血漿中 TNF- α は有意な高値、IL10 は有意な低値を示した。IFN- γ は両群に差を認めなかった。肝臓における TNF- α 遺伝子発現量は KO マウスにおいて有意に高値を、IL10 遺伝子発現量は有意な低値を示した。IFN- γ は両群に有意差を認めなかった。

〔総括〕

以上より、アディポネクチンは LPS 刺激による Kupffer 細胞でのサイトカインの産生分泌を制御することにより抗炎症作用を示し、その欠如が LPS による肝障害を増強することが示された。

論文審査の結果の要旨

アディポネクチンは非アルコール性脂肪性肝炎患者やアルコール性肝障害患者で血中濃度が低下することが報告されている。これら肝疾患ではエンドトキシンが病態の進展に関与し、サイトカインの産生にクッパー細胞が重要な役割を果たしている。本研究はアディポネクチンの欠損による肝障害への影響と、クッパー細胞に対するその作用を明らかにするために行われた。アディポネクチン欠損マウスと野生型マウスへの D-ガラクトサミン/リポポリサッカライド投与肝障害モデルにおける比較検討により、欠損マウスでは劇症肝炎を起こし、生存率が有意に低下することが示された。*in vitro* の検討により、アディポネクチンはクッパー細胞の LPS 刺激時の TNF- α 産生分泌を抑制し、IL10 産生分泌を亢進させることを明らかにした。本論文はアディポネクチンが、クッパー細胞のサイトカイン産生分泌を制御することにより抗炎症作用を示すことを明らかにした世界で最初の論文でありその意義は高い。よって本論文は博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。