



Title	Adiponectin prevents progression of steatohepatitis in mice by regulating oxidative stress and Kupffer cell phenotype polarization
Author(s)	福島, 寿一
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49925
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、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	福 島 寿 一
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学 位 記 番 号	第 2 2 7 9 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 21 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 prevents progression of steatohepatitis in mice by regulating oxidative stress and Kupffer cell phenotype polarization (アディポネクチンは酸化ストレス及びKupffer細胞表現型の制御によりマウス脂肪性肝炎の進展を抑制する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 林 紀夫 (副査) 教授 青笛 克之 教授 金倉 譲

論文内容の要旨

〔目的〕

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)はメタボリックシンドロームの肝臓における表現型である。NASH患者では、アディポネクチン(AN)血中濃度が低下しており、私どもはマウスNASHモデルでAN欠損が、肝の酸化ストレス増大を介してNASHの進展を早めることを報告してきた。しかし、ANのNASHに対する作用機序、またANがNASHの進展を抑制するか否かは未だ不明である。一方Kupffer細胞のようなマクロファージには炎症惹起性と抗炎症性の表現型があることが報告されており、これらとANとの関与も示唆されている。今回ANのNASH病態進展における役割を明らかにし、酸化ストレスとKupffer細胞の表現型に着目してそのメカニズムを解明することを目的とし、メチオニンコリン欠乏(MCD)食投与マウスNASHモデル、アデノウイルスを用いたAN過剰発現系、及びin vitroの系を用いて検討した。

〔方法〕

1. AN-KOマウスと野生型(WT)マウスにMCD食を2週間投与し、肝の組織像、TBARS、グルタチオン(GSH)、肝の活性酸素種(ROS)消去系酵素の遺伝子発現、マクロファージの浸潤と表現型について検討した。2. AN-KOマウスにアデノウイルスを用いてANを発現した(AdAN)マウスとそのコントロール(AdLacZ)マウスに、MCD食を2週間投与し1.と同様の項目を検討した。3. Hepal-6細胞にリコンビナントAN(10μg/ml)を添加24時間培養後、細胞内ROS消去系酵素の遺伝子発現を非添加群と比較した。

〔成績〕

1. MCD食投与下でAN-KOマウスではWTマウスに比べ肝の脂肪化、炎症、線維化が進行していた。またTBARSが上昇し、GSHが低下していたことから酸化ストレスが増大していることがわかった。さらにAN-KOマウスでは肝のcatalase、superoxide dismutase 1(SOD1)とその上流のPPARα、およびPPARαの別の標的であるcarnitine palmitoyltransferase-I(CPT-I)の遺伝子発現が低下し肝のROS消去能の低下と脂

酸β酸化能の低下が示唆された。またF4/80の免疫染色にてAN-KOマウスではWTマウスに比べKupffer細胞の浸潤が有意に増加し、MCP-1の遺伝子発現も高値であったが、抗炎症性マクロファージの表現型のマークターであるarginase-1やIL-10の遺伝子発現は低下していた。KOマウスではWTマウスに比べKupffer細胞浸潤が多いにもかかわらず、抗炎症性に働くマクロファージの割合が低いことが示唆された。

2. MCD食投与下でAdANマウスではAdLacZマウスに比べ肝の脂肪化、炎症、線維化が抑制され、さらに酸化ストレスの増大も抑制された。またAdANマウスではcatalase、PPARα、およびCPT-Iの遺伝子発現が有意に上昇していた。マウスNASHモデルにおいて肝臓での酸化ストレスの上昇がアディポネクチン過剰発現で有意に抑制できることが示唆された。

3. Hepal-6細胞はAN添加群でcatalase、PPARα、およびCPT-Iの遺伝子発現が有意に上昇していた。

〔結語〕

ANはマウスNASHモデルでの病態進展に重要な役割を果たしており、その機序としてアディポネクチンによるPPARαを介した肝の酸化ストレス抑制とβ酸化亢進、ならびにKupffer細胞制御が関与することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

近年の肥満人口の増加に伴い非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)患者数は増加している。アディポネクチン(AN)はNASH患者で血中濃度が低下すること、NASH進展抑制作用を有することが知られている。しかしANによるNASH進展抑制の分子機構については十分わかっていない。本研究はその分子機構を解明する目的でAN欠損マウスを用い検討を行った。マウスNASHモデルとしてメチオニンコリン欠乏食投与モデルを用いた。AN欠損で脂肪性肝炎、線維化の増悪、酸化ストレスの亢進が起こったが、これらはアデノウイルスによるAN過剰発現により有意に抑制された。その機序としてANによるperoxisome proliferator activated receptor αを介した脂肪酸β酸化の律速酵素carnitine palmitoyltransferase-Iや酸化ストレス消去系酵素catalaseの発現増強が関与することを申請者は示した。またマウス肝細胞株Hepal-6を用いた系でそれらがアディポネクチンの肝細胞への直接作用であることを示した。さらにANの欠損で肝臓に浸潤するKupffer細胞が抗炎症性から炎症惹起性にシフトすることを示し、ANがKupffer細胞の表現型に作用し炎症を制御している可能性も明らかにした。本研究はNASHの病態進展機構の一端を解明した重要な研究であり、学位に値すると考える。