

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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/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	福島 寿一
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 22799 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 青笹 克之 教授 金倉 謙

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 (10 μ g/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 PPAR α 、および PPAR α 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 消去能の低下と脂肪

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カーである 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、PPAR α 、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、PPAR α 、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 PPAR α 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。