OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Delayed liver regeneration after partial hepatectomy in adiponectin knockout mice
Author(s)	江崎, 久男
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49969
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【54】

氏名	江崎久勇（えざきひさお）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第　２２７６３　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 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Delayed liver regeneration after partial hepatectomy in adiponectin knockout mice （アディポネクチン欠損マウスにおける部分肝切除後の肝再生遅延）
論文審査委員	（主査） 教授　林　紀夫 （副査） 教授　金倉　譲　教授　土岐祐一郎

論文内容の要旨

〔　目的　〕

アディポネクチン（APN）は脂肪細胞から特異的に分泌される生理活性物質であり、主な作用として抗動脈硬化作用、インスリン抵抗性改善作用に加え、肝や骨格筋において脂肪酸酸化促進作用を有すると考えられている。部分肝切除後の肝再生の過程において肝細胞内に一時的な脂肪滴形成がみられることが知られており、この脂肪蓄積を阻害すると肝再生に障害が生じることから肝再生機構と脂質代謝は密接に関連していると考えられている。本研究ではAPNの肝再生への関与を検討した。

〔　方法　〕

APN欠損マウス、野生型マウスに70%部分肝切除を施行し以下の項目を検討した。1)細胞増殖、再生の評価として肝細胞のブロモデオキシウリジン（BrdU）取り込みを免疫染色で観察し、残肝重量/体重比を経時的に計測した。2)細胞周期制御蛋白として再生肝内のcyclin D1の発現をWestern blottingで検討した。3)再生肝の脂肪蓄積を評価するため、H-E染色で脂肪滴形成を観察し、肝内の中性脂肪含有量を測定した。4)再生肝の脂肪酸酸化の制御因子であるCPT-1, PPARαの遺伝子発現をrealtime RT-PCR法を用いて検討した。

〔　成績　〕

1)70%部分肝切除後の再生肝において肝細胞のBrdU陽性率は、術後48時間、72時間後で野生型マウスに比してAPN欠損マウスで有意な低値を示し、逆に96時間後では有意な高値を示した。この事からAPN欠損マウスでは70%部分肝切除後の肝細胞増殖に遅延が生じていると考えられた。また、残肝重量/体重比は術後48時間、72時間後において野生型マウスに比してAPN欠損マウスで有意な低値を示した。2)再生肝内のcyclin D1蛋白発現は術後24時間後において野生型に比してAPN欠損マウスで有意に低下していた。3)再生肝における肝細胞内の脂肪滴形成は術後72時間後において野生型マウスに比してAPN欠損マウスでより顕著に認められ、肝内中性脂肪含有量は術後72時間後において野生型マウスに比してAPN欠損マウスで有意な高値を示した。4)再生肝内の脂肪酸酸化の律速酵素であるCPT-1の遺伝子発現は術後検討したすべての時間において野生型マウスに比してAPN欠損マウスで低下傾向を示し、術後24時間、72時間後で有意差を認めた。また、アディポネクチンシグナルの下流分子であり脂肪酸酸化酵素の発現を制御しているPPARαの遺伝子発現についても術後検討したすべての時間で野生型マウスに比してAPN欠損マウスで低下傾向を示し、術後72時間、96時間後で有意差が認められた。

〔　総括　〕

APN欠損マウスでは70%部分肝切除後の肝再生において、細胞増殖の遅延と肝細胞内脂肪蓄積の増加がみられ、再生肝内のCPT-1, PPARαの遺伝子発現の低下がみられた。本研究によりAPNは脂肪酸酸化の制御を通じて肝再生機構に関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

アディポネクチンは脂肪細胞から特異的に分泌される生理活性物質であり、これまでに抗動脈硬化作用、インスリン抵抗性改善作用等は報告されているが、肝再生への関与は明らかにされていない。また近年、肝再生の過程で肝細胞内に一時的にみられる脂肪蓄積について、そのエネルギー代謝における意義が議論されている。本研究ではアディポネクチン欠損マウスを用い部分肝切除後の肝再生および肝細胞内脂肪蓄積への影響を検討した。部分肝切除後の再生肝においてアディポネクチン欠損マウスでは野生型マウスと比較して肝細胞の増殖遅延と肝細胞内の脂肪蓄積の増加が認められた。さらに、再生肝内の脂肪酸酸化の制御因子であるCPT-1，PPARαの遺伝子発現はいずれもアディポネクチン欠損マウスで低下していた。これらの結果よりアディポネクチンは脂肪酸酸化の制御を通じて肝再生機構に関与している可能性が示唆された。本研究は部分肝切除後の肝再生における脂肪酸代謝の重要性を明らかにし、脂肪肝における肝再生不全の分子機構の解明につながる研究であり、学位の授与に値すると考えられる。