



Title	Impact of microsomal triglyceride transfer protein(MTP) in preventing hepatic apoptosis
Author(s)	王, 祥
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59837">https://hdl.handle.net/11094/59837</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">大阪大学の博士論文について</a>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

## 〔目的(Purpose)〕

Several studies have revealed that lower hepatic expression of microsomal triglyceride transfer protein (MTP) plays an important role in the development of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). The aim of this study was to clarify the relationship between MTP and apoptosis using Fatty Liver Shionogi mice (FLS).

## 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

We checked the phenotypes including the degree of apoptosis and performed molecular biological examinations in 16- and 48-week-old FLS and C57BL/6J mice (B6). Apoptosis was assessed by TUNEL staining, real time PCR and western blot. Hepatic insulin sensitivity was evaluated by AKT phosphorylation using western blot. Fat accumulation in liver was measured by a triglyceride quantification kit. The influence of MTP induction on apoptosis was examined using vector-mediated hepatic expression of MTP.

Liver triglyceride (TG) content was significantly higher in FLS than in B6 both at 16 and 48 weeks of age, and liver TG content at 48 weeks of age was significantly higher than that at 16 weeks of age in both FLS and B6. The degree of hepatic apoptosis indicated by TUNEL staining, the gene expression of *Bax* and *Bcl-2* and the protein expression of *Bax* and Cleaved caspase3 were markedly increased in 48-week-old FLS compared to 48-week-old B6. TUNEL-positive cells and the protein expression of *Bax*, *Bcl-2* and Cleaved caspase3 were markedly increased in 48-week-old FLS compared to 16-week-old FLS. Hepatocyte apoptosis was slightly increased in 16-week-old FLS with increased TUNEL-positive cells and upregulation of the protein expression of *Bax* compared to those in 16-week-old B6. The pAKT/AKT ratio was decreased in 48-week-old FLS compared to 16-week-old FLS and 48-week-old B6. Hepatic induction of MTP resulted in not only amelioration of steatosis as well as insulin resistance, but also prevention of the progression to hepatic apoptosis via inhibition of the expression of *Bax* and Cleaved caspase3 accompanied by restoration of the pAKT/AKT ratio.

## 〔総括(Conclusion)〕

In conclusion, our findings using FLS mice, a spontaneous NAFLD/NASH model, suggested that MTP may play a pivotal role in preventing the progression to hepatic apoptosis in the development of NASH via improvement of hepatic insulin resistance. Vector-mediated hepatic expression of MTP in FLS mice ameliorated hepatic insulin resistance via reducing TG accumulation by improving VLDL export, and this resulted in inhibition of hepatocyte apoptosis. These findings give a message that MTP might be a therapeutic target for prevention of hepatocyte apoptosis in the development of NASH.

## 論文審査の結果の要旨

非アルコール性脂肪性肝障害(NAFLD)は、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)に移行し、肝臓癌に至る病態として注目され、その機序解明と治療法確立が進められている。NAFLDからNASHへの移行には、炎症、線維化等の関連が知られているが、その詳細はまだ明らかではない。我々はNAFLDの自然発症モデルであるFatty Liver Shionogi (FLS) マウスを用い、NAFLDからNASHへの移行におけるアポトーシスの意義を明らかにすることを目的に検討を行った。本モデルの48週齢(NASH期)の肝では、16週齢(NAFLD期)と比較し、アポトーシス細胞が多く、インスリン抵抗性を介したアポトーシシグナルの活性化を認めた。本モデルは、肝からの脂質放出の鍵分子であるMicrosomal Triglyceride Transfer Protein (MTP)の発現低下が基盤にあるため、本モデルの肝にMTP遺伝子を導入したところ、肝脂肪化の改善とともにアポトーシス細胞の減少、インスリン抵抗性改善を介したアポトーシシグナルの抑制を認めた。以上からNAFLDからNASHへの移行にアポトーシスが関与すること、またMTP発現調節がその進展抑制に寄与することが明らかにされ、新たな治療法の確立に繋がる知見として重要である。以上から、本論文は学位論文に値する。

## 【101】

氏名	王 祥 (Xiang Wang)
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 25927 号
学位授与年月日	平成25年3月25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	Impact of microsomal triglyceride transfer protein(MTP) in preventing hepatic apoptosis (肝アポトーシス進展防止におけるMTPの意義)
論文審査委員 (主査)	教授 楽木 宏実
教授 竹原 徹郎 教授 宮崎 純一 (副査)	