OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Dietary Oxysterol, 7-Ketocholesterol, Accelerates Hepatic Lipid Accumulation and Macrophage Infiltration in Obese Mice
Author(s)	常, 久洋
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82059
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	常 久洋
論文題名 Title	Dietary Oxysterol, 7-Ketocholesterol, Accelerates Hepatic Lipid Accumulation and Macrophage Infiltration in Obese Mice (食事由来の酸化ステロール、7-ケトコレステロールは、肥満マウスにおける肝臓の脂質蓄積とマクロファージ浸潤を促進する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

To test whether small amount of 7KC in diet might induce hepatic steatosis and inflammation in obese mice.

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

Ob/ob mice at age of six weeks were fed CD, CD+7KC, WD, or WD+7KC for four weeks. We found that addition of 0.01% 7KC either in CD or WD accelerated hepatic neutral lipid accumulation by Oil Red O staining. Importantly, by lipid extraction analysis, it has been recognized that triglyceride rather than cholesterol species was significantly accumulated in CD+7KC compared to CD as well as in WD+7KC compared to WD. Immunostaining revealed that macrophages infiltration was increased in CD+7KC compared to CD, and also in WD+7KC compared to WD. These phenotypes were accompanied by inducing inflammatory response and downregulating fatty acid oxidation. Furthermore, RNA sequence analysis demonstrated that 7KC reduced expression of genes which related to autophagy process. Levels of LC3-II protein were decreased in WD+7KC compared to WD. Similarly, we have confirmed the effect of 7KC on acceleration of steatohepatitis in db/db mice model.

〔総　括(Conclusion)〕

Collectively, our study has demonstrated that small amount of dietary 7KC contributed to accelerate hepatic steatosis and inflammation in obese mice models.

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　常　久洋

	（職）	氏　　名
論文審査担当者		
主　査	大阪大学教授	坂田泰史
副　査	大阪大学教授	高島成二
副　査	大阪大学教授	竹原徹郎

論文審査の結果の要旨

非アルコール性脂肪肝疾患は、肥満および2型糖尿病と関連し、酸化コレステロールである7-ketocholesterol（7KC）の血漿濃度が、心血管疾患または糖尿病患者で高いことが報告されている。そこで、食餌中に少量の7KCを添加し、2種類の肥満マウスモデルで脂肪肝と炎症が増悪するかを解析した。通常食（CD、1%コレステロール）または高脂肪食（WD、1%コレステロール）のいずれかに0.01%7KCを添加した餌を作成し、ob/obまたはdb/dbマウスに4週間投与した。その結果、体重や肝組織重量、血清脂質値は7KC添加による変化を認めなかったが、肝組織のOil Red O染色では、CDでもWDでも７KCの添加によって脂肪滴の蓄積が促進し、脂質抽出分析によりコレステロールではなくトリグリセリドが有意に蓄積していることを見出した。またF4/80染色では、CDでもWDでも7KC添加でマクロファージの浸潤が増加することがわかった。分子メカニズムとしては、炎症サイトカインの増加、脂肪酸酸化の低下、オートファジー関連蛋白の減少が示唆された。本研究は、ライフスタイルの変化に伴う脂肪性肝疾患の増加の一因を説明する可能性がある。以上のことから、本論文は学位の授与に値すると考える。