

# Gadd34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis

著者	古谷 朋子
著者別表示	Furutani Tomoko
journal or publication title	博士論文要旨Abstractおよび要約Outline
学位授与番号	13301甲第4282号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2015-06-30
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/44576">http://hdl.handle.net/2297/44576</a>

doi: <https://doi.org/10.1002/hep.27619>



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2509 号 氏名 古谷 朋子  
論文審査担当者 主査 太田 哲生 印  
副査 篁 俊成 印  
横田 崇 印



### 学位請求論文

題名 Gadd34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis  
掲載雑誌名 Hepatology 第 61 巻第 4 号 1343 頁～1356 頁  
平成 27 年 4 月掲載

脂肪肝では肝切除後の肝再生が障害されるが、これには酸化ストレスや小胞体ストレスなど種々の細胞内ストレスの関与が指摘されている。また、細胞内ストレスに共通した生体応答として、alpha subunit of eukaryotic initiation factor 2 (eIF2 $\alpha$ ) のリン酸化(p-eIF2 $\alpha$ )やGadd34を介した統合的ストレス応答の関与が知られている。しかし、脂肪肝の肝切除後の肝再生障害の病態に着目して統合的ストレス応答の役割を詳細に研究した報告はこれまでにない。そこで、本研究では、Gadd34の機能喪失ならびに獲得実験を行い、p-eIF2 $\alpha$ を介した統合的ストレス応答が脂肪肝の肝切除後の肝再生にどのような影響を及ぼすかを検討した。

最初に、高脂肪食負荷により作成した中等度脂肪肝モデルに70%肝切除を行い、肝再生過程における統合的ストレス応答の関与について検討を行った。その結果、正常肝群に比し中等度脂肪肝群では肝切除後には肝細胞増殖活性の抑制、アポトーシスに陥った肝細胞の増加、肝重量回復の遅延など、肝再生障害の所見が認められた。そして、これら肝再生障害に一致して、p-eIF2 $\alpha$ とCHOPの発現が増強し、統合的ストレス応答の増強が認められた。次いで、肝再生障害過程における統合的ストレス応答の重要性を検討するために、Gadd34-siRNA投与による肝臓特異的ノックダウン(Gadd34-KD)を用いて解析を行った。その結果、Gadd34ノックダウンモデル群では、肝再生過程でp-eIF2 $\alpha$ の発現が増強するとともに、病理組織学的には肝壊死巣の出現が見られ、血液検査成績でもASTおよびALT値が異常高値をとるなど、肝再生障害の増悪が認められた。一方、肝臓特異的Gadd34過剰発現マウス(Gadd34-Tg)を用いてGadd34機能獲得解析を行ったところ、Gadd34-Tg群では脂肪肝の程度には有意差はないものの、肝再生過程におけるp-eIF2 $\alpha$ の軽減、肝重量の増加、ALTおよびAST値の軽減など、脂肪肝再生障害の軽減が認められた。また、高度脂肪肝を呈するレプチン受容体欠損db/dbマウスを用いた実験でも、Gadd34遺伝子をコードするアデノ随伴ウイルス(AAV-Gadd34)を経静脈的に投与して作成した肝臓Gadd34過剰発現db/dbマウス群では、肝再生障害の改善が認められた。以上より、Gadd34は脂肪肝の肝切除後の肝再生障害を軽減させることで肝再生を促進することが示された。

本研究は、脂肪肝の肝切除後の肝再生障害における統合的ストレス応答シグナルの重要性を明らかにし、Gadd34分子は肝再生障害治療の標的分子になり得ることを見出したすぐれた研究であり、本学の学位授与に値するものと評価された。