

# Prevention and Reversal of Lipotoxicity-Induced Hepatic Insulin Resistance and Steatohepatitis in Mice by an Antioxidant Carotenoid, $\beta$ - Cryptoxanthin

メタデータ	言語: en 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: 金沢大学
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/44637">http://hdl.handle.net/2297/44637</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2518 号  
論文審査担当者

氏名 Ni Yinhua  
主査 原田 憲一  
副査 井上 啓  
篁 俊成



### 学位請求論文

題名 Prevention and Reversal of Lipotoxicity-Induced Hepatic Insulin Resistance and Steatohepatitis in Mice by an Antioxidant Carotenoid,  $\beta$ -Cryptoxanthin  
抗酸化カロテノイド $\beta$ -クリプトキサニンによる肝臓のインスリン抵抗性及び脂肪肝炎を予防・抑制する

掲載雑誌名 Endocrinology 第 156 巻第 3 号 987 頁～999 頁  
平成 27 年 03 月掲載

肝臓への異所性脂肪蓄積に伴い脂質過酸化は増大し、細胞変性や炎症、線維化が生じ非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は発症・進展する。我々は、このような個体の脂質過剰状態を反映したリポトキシク NASH モデルを作成し、インスリン抵抗性や過剰なストレス応答の NASH 病態への密接な関与を明らかにしてきた。しかし、近年の無作為化割付試験の成績では、既存のインスリン抵抗性改善薬等の NASH への有効性は乏しく、その薬物療法は確立されていない。一方、果物や野菜に含まれる主要なカロテノイドである $\beta$ -クリプトキサニン (CX) は、抗酸化作用や抗炎症作用等の多彩な生体調節機能を有している。本邦の疫学研究において、CX の血中濃度と肝機能値及び HOMA-IR との間に負の相関があることが示されており、CX の非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) に対する予防・抑制効果が示唆される。そこで我々は、高コレステロール高脂肪 (CL) 食負荷によるリポトキシク NASH モデルに対する CX の発症予防及び治療効果を検討した。CX は、高脂肪食負荷による単純性脂肪肝の発症を抑制した。次に、12 週間の CX の投与により、CL 群のインスリン感受性は増大し、肝臓の過酸化脂質の蓄積及び炎症、線維化は減少し、インスリンシグナルの亢進、M1 マクロファージの蓄積及び星細胞の活性化の減弱を伴っていた。肝臓の網羅的発現遺伝子解析では、CX により、抗原提示やマクロファージ活性化等の自然免疫遺伝子群の協調的な発現改善がみられたが、脂質代謝遺伝子群の発現変動は乏しかった。フローサイトメトリー解析では、CX は肝臓のマクロファージ/Kupffer 細胞数と T 細胞数を減少させ、M2 優位にマクロファージの極性を転換させた。また、単離マクロファージにおいて、CX は、容量依存性に、LPS 刺激下における M1 マーカーの遺伝子発現を抑制する一方、IL-4 刺激下における M2 マーカーの遺伝子発現を増強した。さらに、進行した NASH に対し CX を 12 週間投与したところ、脂肪化、炎症、線維化を抑制し、CX の NASH への治療効果を認めた。CX は、肝臓のマクロファージ/Kupffer 細胞を M2 優位にシフトする自然免疫への作用を一部に介し、インスリン抵抗性を軽減し、NASH を予防・抑制する。CX は、NASH の予防および治療に有効な生理活性物質として期待される。

審査結果：本研究は NASH 動物モデルを用いた抗酸化カロテノイド( $\beta$ -クリプトキサニン)の作用機序に関する基礎的内容であり、NASH 患者に対する $\beta$ -クリプトキサニンの有効性が期待され、医学博士の学位授与に相当する秀作と高く評価した。