

非アルコール性脂肪肝患者の肝臓と正常ヒト培養肝細胞系におけるアディポネクチン受容体の発現調節

メタデータ	言語: jpn 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:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19250

学位授与番号	甲第 1893 号
学位授与年月日	平成 19 年 9 月 28 日
氏名	清水 暁子
学位論文題目	Regulation of adiponectin receptor expression in human liver and a hepatocyte cell line (非アルコール性脂肪肝患者の肝臓と正常ヒト培養肝細胞系におけるアディポネクチン受容体の発現調節)

論文審査委員	主査	教授	山岸 正和
	副査	教授	山本 博
			中尾 眞二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

近年増加している非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) の病態と成因に、アディポネクチンなどの脂肪細胞由来因子が関与していることが明らかになってきている。アディポネクチンの重要な標的臓器である肝には、2 種類のアディポネクチン受容体 (AdipoR1, AdipoR2) が発現している。本研究では、患者の肝臓およびヒト正常培養肝細胞における AdipoR の発現調節について検討した。

肝生検のサンプルを病理組織学的に評価し、正常肝患者 7 名、単純性脂肪肝患者 7 名、非アルコール性脂肪肝患者 7 名に分類すると、NAFLD 患者では正常肝患者に比し BMI と脂肪化スコアが優位に上昇しており、HOMA-R や QUICKI を指標としたインスリン抵抗性も高い傾向を示した。肝臓における AdipoR の発現を real-time PCR 法で検討したところ、AdipoR2 mRNA 発現は NAFLD 患者で健常者に比し低下していた ($P < 0.03$)。AdipoR1 の発現に差はなかった。血漿アディポネクチン濃度は BMI と逆相関していたが、AdipoR2 発現量との相関は見られなかった。

肝での AdipoR2 発現を *in vitro* で検討すると、正常肝細胞由来培養 THLE-5b 細胞における AdipoR2 の発現は、インスリン存在下で有意に低下し ($P < 0.05$)、TNF- α 存在下では濃度依存的に有意に増加した ($P < 0.05$)。AdipoR1 の発現には影響しなかった。2 μ M のピオグリタゾン は THLE-5b 細胞の AdipoR2 発現を有意に上昇させ ($P < 0.0001$)、TNF- α による AdipoR2 発現上昇に相加的 ($P = 0.05$) であった。さらに高インスリンによる AdipoR2 の発現低下を改善した ($P = 0.05$)。AdipoR1 の発現には影響を及ぼさなかった。

THLE-5b 細胞を遊離脂肪酸とともに培養し、脂肪化すると、細胞内中性脂肪含有量は濃度依存的に上昇し、0.5mM の遊離脂肪酸で、細胞内中性脂肪含有量は 7.1 倍に増加した。この脂肪化培養肝細胞での AdipoR2 mRNA 発現は有意に低下していた ($P < 0.001$)。AdipoR1 の発現は変化しなかった。

本研究では、NAFLD 患者の肝臓では AdipoR2 が発現低下し、AdipoR1 は変化しないことが示され、同様の結果は培養肝細胞を脂肪化することでも確認された。培養肝細胞ではインスリンや TNF- α 、ピオグリタゾンが AdipoR2 発現調整に影響していることが示された。AdipoR2 が糖尿病・肥満における代謝異常の新しい治療ターゲットとなりうることを見出した業績と評価する。