

# Non-alcoholic fatty liver disease in mice with hepatocyte-specific deletion of mitochondrial fission factor

武市, 幸奈

<https://hdl.handle.net/2324/4772305>

---

出版情報 : 九州大学, 2021, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : (C)The Author(s) 2021. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

氏 名：武市 幸奈

論 文 名：Non-alcoholic fatty liver disease in mice with hepatocyte-specific deletion of mitochondrial fission factor

(ミトコンドリア分裂因子を肝細胞特異的に欠失させたマウスにおける非アルコール性脂肪性肝疾患)

区 分：甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

**目的／仮説** ミトコンドリアは非常に動的な細胞小器官であり、栄養要求に適応するために、常に分裂と融合を繰り返している。この挙動はミトコンドリアダイナミクスと呼ばれている。ミトコンドリアダイナミクスが障害されると、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の代謝異常を引き起こすことが示唆されている。しかし、NASHの発症にミトコンドリアダイナミクスがどのように関与しているのかはよくわかっていない。本研究では、ミトコンドリア分裂因子（MFF）がNASHの発症に果たす役割を明らかにすることを目的とした。

**方法** MFFを肝細胞特異的に欠失させたマウス（*MffLiKO*）を作製した。普通食（NCD）または高脂肪食（HFD）を摂取した *MffLiKO* マウスにおいて、成長曲線や代謝パラメータに関する評価を行い、肝臓では組織学的解析を行った。NASHの発症機構を解明するために、さらに *MffLiKO* マウスと対照マウスから単離した肝臓と初代培養肝細胞を用いて、小胞体（ER）ストレスと脂質代謝に関連する遺伝子の発現と、肝臓からのトリアシルグリセロール（TG）の分泌量を調べた。

**結果** NCD摂取時において、*MffLiKO* マウスではミトコンドリアの形態異常を生じたが明らかなNASHの表現型を示さなかった。一方で、*MffLiKO* マウスはHFD負荷により本格的なNASHの表現型を示した。*MffLiKO* マウスの肝臓では、ERストレスに関連する遺伝子の発現が顕著に増加していた。また、生体内において *MffLiKO* マウスの肝臓からのTG分泌量は減少し、生体外において *MffLiKO* マウスから単離した初代培養肝細胞からのTG分泌が低下していた。*MffLiKO* マウスの肝臓および初代培養肝細胞において、肝臓からのTG分泌に関連する遺伝子（*Mtp*）の発現が低下していた。タブシガルギンにより誘導されたERストレスは、対照マウスから単離した初代培養肝細胞においてTG分泌を抑制した。さらに、NASHを発症した *MffLiKO* マウスではミトコンドリア形態異常に加え機能不全も生じており、マイトファジー不全を呈していた。

**結論／解釈** 私たちは、肝臓におけるMFFの欠失がERストレスを引き起こし、生体内および生体外において肝臓のTG分泌を抑制することを明らかとした。さらに、*MffLiKO* マウスは、対照マウスに比べてHFDの誘導によりNASHの表現型になりやすかったが、その理由として、ERストレスにより誘導された肝細胞のアポトーシスや肝臓からのTG分泌の抑制が一因であると考えられた。本研究により、MFFを介したミトコンドリア分裂不全は潜在的なERストレスによる肝細胞のアポトーシスとTG分泌抑制を誘導し、慢性的な脂肪酸負荷に対する脆弱性を示すことが明らかとなった。また、ミトコンドリア形態異常及び機能障害を介したマイトファジー不全がNASH発症に重要な役割を担う可能性が示唆された。