

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

(別紙様式2)

氏名	武市 幸奈
論文名	Non-alcoholic fatty liver disease in mice with hepatocyte-specific deletion of mitochondrial fission factor
論文調査委員	主査 九州大学 教授 鈴木 淳史 副査 九州大学 教授 中村 雅史 副査 九州大学 教授 中山 敬一

論文審査の結果の要旨

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の発症におけるミトコンドリア (Mt) ダイナミクス破綻の関与機序は不明である。申請者らは、Mt 分裂因子の mitochondrial fission factor (MFF) を肝臓特異的に欠失させた (*MfLiKO*) マウスを作製し、通常食 (NCD) 又は高脂肪食 (HFD) を負荷し、NASH 発症における MFF を介した Mt 分裂の役割を解明することを目的として研究を行った。その結果、NCD 負荷 *MfLiKO* マウスでは Mt 形態異常 (膨化) と潜在的な小胞体 (ER) ストレス及びアポトーシスを認めた。HFD による慢性的な脂肪酸負荷では *MfLiKO* マウスの肝臓は著明な脂肪蓄積と共にアポトーシス、炎症及び線維化を伴い、NASH 発症に至った。NASH 発症 *MfLiKO* マウスではさらなる ER ストレスを生じ、肝臓からのトリアシルグリセロール (TG) 分泌遺伝子の発現が低下していた。また、*MfLiKO* マウス由来初代培養肝細胞では TG 分泌が抑制され、タプシガルギンによる ER ストレス誘導後の野生型マウス由来初代培養肝細胞においても TG 分泌は抑制された。さらに NASH 発症 *MfLiKO* マウスでは Mt の形態異常に加えて機能異常が生じ、マイトファジー不全を呈していた。本研究により、MFF を介した Mt 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、Mt 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。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究の背景、目的、方法、結果、考察などについて説明を求め、次いで各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行い、いずれについても適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格であると判断した。