

論文審査の結果の要旨および担当者

|      |   |   |   |   |
|------|---|---|---|---|
| 報告番号 | ※ | 甲 | 第 | 号 |
|------|---|---|---|---|

氏 名 今井 則博

論 文 題 目

Hepatocyte-Specific Depletion of UBXD8 Induces  
Periportal Steatosis in Mice Fed a High-Fat Diet

(肝臓特異的 UBXD8 ノックアウトは VLDL 分泌を抑制し、  
門脈域周囲に脂肪蓄積をもたらす)

論文審査担当者

主 査

名古屋大学教授

委員

中村 栄男 

名古屋大学教授

委員

室原 豊明 

名古屋大学教授

委員

柳野 正人 

名古屋大学教授

指導教授

後藤 秀寛 

## 論文審査の結果の要旨

UBXD8の生理的な機能を明らかにするため、肝臓特異的UBXD8ノックアウトマウスを作成し、通常食飼育、高脂肪食負荷にて表現型の解析を行った。通常食飼育では対照マウスと比較し明らかな差を認めなかったが、高脂肪食負荷を行うと、ノックアウトマウスにおいて中心静脈周囲の脂肪沈着に加え門脈域に大滴性の脂肪沈着を認め、血中中性脂肪値の低下、VLDL内中性脂肪の低下が認められた。更に初代肝細胞を用いた検討にてノックアウト肝細胞においてApoB分泌の低下、及び脂肪滴周囲に脂質付加後ApoBが集積した構造の出現を認めた。今回の結果はUBXD8が細胞内のApoB分解に関与し、VLDL分泌制御に重要な役割を果たすことを示唆している。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Western blotting法を用いて各臓器でのUBXD8発現を検討し、脳・肺・心臓・脾臓・腎臓・膵臓におけるUBXD8の発現と共に、ノックアウトマウス肝臓における特異的なUBXD8発現の消失を確認した。
2. マイクロアレイを用いて網羅的にノックアウトマウス肝臓におけるmRNA発現を対照マウスと比較検討した。VLDL分泌に関わる因子であるApoB、ApoE、MTP、PITP $\alpha$ 、PEMTの発現は通常食飼育、高脂肪食負荷の両条件下で明らかな発現の差を認めなかった。VLDLの分泌量はおもに翻訳後のApoBの細胞内分解によって調節されることが知られており、UBXD8の主要な機能はApoB分解過程を制御することであると考えられる。
3. NAFLD/NASHは肥満を背景として発症し大滴性の脂肪沈着を中心静脈周囲より呈する。NAFLD/NASHが中心静脈周囲優位に病態の進展をするメカニズムはいまだに明らかではない。肝臓特異的UBXD8ノックアウトマウスはApoB翻訳後の細胞内分解過程の障害にて脂肪肝を呈する事を示した初めてのモデルであり、その特異な病理像を解析し、分子機構を解明することにより、NAFLDおよびNASHの発症原因についても新たな知見が得られる可能性が高い。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

|   |   |   |    |       |
|---|---|---|----|-------|
| 報告番号  | ※甲第   | 号 | 氏名 | 今井 則博 |
| 試験担当者   | 主査 中野 勇  室原 豊明  柳野 山人 <br>指導教授 後藤 秀実  |   |    |       |
| <p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 他臓器でのUBXD8の発現について</li><li>2. VLDLの分泌に関わる前後の因子について</li><li>3. NAFLD/NASHの病態とUBXD8の関連について</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、消化器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p> |   |   |    |       |