

O-2-2

オリゴノールの脂肪肝に対する効果と包括的遺伝子解析

Effect of OLIGONOL on hepatic steatosis and gene expression profile in CDAA mice.

○井倉 技¹⁾, 福島 寿一²⁾, 北川 透³⁾, 湯川紗世子¹⁾, 伊藤 壽記¹⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座,

2) 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学講座, 3) 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座

OLIGONOL is a phenolic product containing catechin-type monomers and lower oligomers of proanthocyanidin from a lychee. To clarify the effect of OLIGONOL on hepatic steatosis and its molecular mechanisms, we examined hepatic differentially expressed genes between choline-deficient amino acid defined diet (CDAA) mice receiving or not OLIGONOL by using DNA micro. C57BL/6 mice were divided into two groups: OLIGONOL group fed with CDAA plus OLIGONOL, CDAA group: CDAA group fed with CDAA without OLIGONOL. After four weeks of treatment, we analyzed a comprehensive gene expression of hepatocytes derived from CDAA and OLIGONOL groups using the GeneChip® Mouse Genome 430 2.0 Array (Affymetrix®). OLIGONOL improved hepatic steatosis, including reduced body, epididymal and subcutaneous fat weight gain, and decreased serum concentration of aminotransferase, total cholesterol, triglyceride and glucose. Using filtering criteria of at least 2.0-fold-change in expression and a Welch where $p < 0.05$, 54 genes of these genes were up-regulated in OLIGONOL group while 28 genes were down-regulated. These results suggested that OLIGONOL prevents the development of the dietary hepatic steatosis in CDAA mice possibly through accelerating fatty acid oxidation caused by enhanced expression of PPAR γ coactivator 1 α , Acyl-Coenzyme A oxidase 1 and P450 oxidoreductase.

【目的】

非アルコール性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis; NASH) は、飲酒歴やウイルス感染がなくとも発症する肝疾患で、主に脂肪肝に酸化ストレスが加わることにより発症するとされている。抗酸化剤により治療が試みられているが未だ標準的な治療はない。低分子ライチポリフェノールであるオリゴノールを脂肪肝動物モデルに投与し、その効果と肝臓における包括的遺伝子変化を解析した。

【方法】

8週齢のC57BL/6雄性マウスにコリン欠乏アミノ酸置換食(CDAA)を負荷し、オリゴノール(200mg/kg)投与群(オリゴノール群)と非投与群(CDAA群)に分けた。4週間後と12週間後に2群のマウスの肝臓を摘出し組織学的検討を行った。また、4週間後の肝臓よりRNAを抽出しAffymetrix®社製GeneChip® Mouse Genome 430 2.0 Arrayを用いて遺伝子変化を包括的に検討した。

【結果】

12週間後ではオリゴノール群ではCDAA群と比較し体重、精巣周囲脂肪、肝重量、肝組織中TG、血清TG、総コレステロール、血清ALTがいずれも有意に低下した。マイクロアレイを用いた検討では2倍以上統計学的に有意に発現が変化していたものは84遺伝子あり、そのうちオリゴノール群で過剰発現していたものは53遺伝子で減弱していたのは31遺伝子であった。これらのうち脂肪肝改善に寄与する遺伝子の候補としてPGC-1 α , ACOX1, PORの遺伝子発現亢進が認められた。

【結論】

オリゴノールはCDAA負荷による脂肪肝を著明に改善した。マイクロアレイの検討では脂肪酸の β 酸化亢進により脂肪肝が改善する可能性が示唆された。