

# Vesicular ATP release from hepatocytes plays a role in the progression of nonalcoholic steatohepatitis

辰島, 啓太

<https://hdl.handle.net/2324/6758960>

---

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (医学), 論文博士  
バージョン :  
権利関係 : (c) 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

氏名： 辰島 啓太

論文名： Vesicular ATP release from hepatocytes plays a role in the progression of nonalcoholic steatohepatitis

(肝細胞からの小胞性ATP分泌は非アルコール性脂肪性肝炎の進展に関与する)

区分： 乙

### 論文内容の要旨

非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)は、メタボリックシンドロームの増加に伴い公衆衛生上解決すべき問題の一つである。多くの炎症性疾患において、Adenosine triphosphate(ATP)などの細胞外ヌクレオチドがプリンシグナル(purinergic signal)を惹起して炎症に関与することが知られているが、脂肪肝炎の進行におけるプリンシグナルの役割は不明である。細胞内で合成されたATPを細胞外に分泌する様式は複数あることが知られているが、その一つが小胞分泌である。小胞型ヌクレオチドトランスポーター(vesicular nucleotide transporter, VNUT)は分泌小胞にATPを取り込むためのトランスポーターであり、VNUTは細胞がATPを小胞分泌するために必須の分子である。

今回我々は、肝臓におけるヌクレオチドの小胞分泌の意義に着目し、脂肪肝炎の進行に関するVNUTの役割について検討した。まず、VNUTがマウスの肝細胞、特にアポリポタンパクBを含む小胞上に発現していることを初めて突き止めた。次に、マウスから単離した初代培養肝細胞は高濃度のグルコース刺激に応答してATPやトリグリセリド(Triglyceride, TG)を分泌することを突き止めた。一方、Vnut機能消失マウス(Vnut -/-)から単離した肝細胞ではこのATP分泌は消失し、TG分泌が有意に抑制されていた。肝細胞からのTG分泌はVNUT阻害薬であるクロドロン酸やP2Y受容体の拮抗薬であるPPADS、MRS211を加えることでも有意に抑制された。in vivoの検討においても、通常マウスに食事負荷を与えると食後の血清TG値が上昇したのに対し、Vnut -/-マウスでは摂食後に血清TG値の上昇は抑制され、前述のin vitroの検討と同様の結果となった。通常マウスに高脂肪食を摂取させると、肝臓ではヒトのNASHに類似した重度の炎症や線維化を認めたが、Vnut -/-マウスではこのようなNASHへの進行が抑制されていた。これらの結果は、VNUTを介した小胞性ATP分泌が肝細胞のTG分泌や慢性炎症の進行に関与していることを示唆している。小胞性ATP分泌の遮断は脂肪肝炎の進行を抑制することから、VNUTはNASHの薬理的標的となる可能性があると考えられた。