

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.

(別紙様式2)

氏名	辰島 啓太
論文名	Vesicular ATP release from hepatocytes plays a role in the progression of nonalcoholic steatohepatitis
論文調査委員	主査 九州大学 教授 田尻 達郎 副査 九州大学 教授 吉住 朋晴 副査 九州大学 教授 伊藤 隆司

論文審査の結果の要旨

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。

今回申請者らは、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。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、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質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。