

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	肝臓における炎症時アデノシン動態変化の NASH 進行シグナルとしての可能性				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
	研究分担者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 桃生
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久

講演題目	NASH モデルマウスにおける肝臓アデノシン動態の解析
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【目的】 非アルコール性肝疾患 (NAFLD) の一部は、肝線維化を伴う非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) へと不可逆的に進行する。興味深いことに NASH へと進行する患者は一部であることから、NASH 発症のトリガーシグナルを同定できれば NASH の予防法・治療法への応用に繋がると考えられる。肝臓における線維化は肝星細胞 (HSC) が担っており、肝臓が傷害を受けると、HSC は静止型から活性型へと変化し、コラーゲンの産生・分泌が激増して肝臓の線維化が進行する。すなわち、HSC の活性化は肝線維化の治療ターゲットとして注目されている。我々は、炎症時に産生されるプロスタグランジン E₂ (PGE₂) により HSC の活性化は促進されるが、アデノシン受容体が遮断された状態では HSC 活性化に対する作用が促進から抑制へと反転する、という興味深い結果を報告した。本研究では、炎症時における肝臓内アデノシン動態の変化が NASH 進行のトリガーシグナルとなるという仮説を立て、その検証の一環として、肝臓内アデノシン動態に関わる分子の NASH モデルにおける発現変化を検討した。</p> <p>【成果】 高脂肪高コレステロール食餌負荷により作出した NASH モデルマウスから肝組織及び肝実質細胞の mRNA を抽出し、アデノシン関連遺伝子の発現を評価した。RNA-seq 解析の結果、というアデノシン産生を担う Entpd1/CD39 及び Nt5 の発現増加、遊離アデノシンを減らす働きをもつ Slc29a1/ ENT1 及び adenosine deaminase の発現減少が認められ、NASH 病態下では肝臓内アデノシン濃度が上昇している可能性が示された。また、アデノシントランスポーター ENT 及びアデノシン分解酵素 Ada の発現減少も認められ、NASH 病態下ではアデノシン代謝の低下により血中アデノシン濃度が上昇している可能性も示された。以上より、NASH 病態下では肝実質細胞におけるアデノシン動態が変化し、細胞外アデノシン濃度が増加して HSC が活性化し、肝線維化への進行が促進される可能性が示された。</p> <p>【今後の展望】 炎症時における肝臓内アデノシン動態の変化が NASH 進行のトリガーシグナルとなる、という我々のこれまでの知見を基に提唱した仮説を検証するため、NASH 発症と肝臓内アデノシン動態変化との関係についてさらなる検討を行うとともに、その分子基盤の確立を目指して肝臓内アデノシン動態が変化する原因や機序についても探求する。そして、NASH の予防法や治療法への応用につながる基盤的知見を積み重ねていく。</p>