

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

研究テーマ	NASH 進行トリガーシグナルとしての肝臓内アデノシン動態変化の機序解析				
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	アデノシン代謝調節を介した肝実質細胞-肝星細胞相互作用の解析
------	--------------------------------

**研究の目的、成果及び今後の展望**

【目的】代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD、NAFLD より改称）の一部は、線維化を伴う代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH、NASH より改称）へと進展する。線維化は肝星細胞（HSC）の活性化を必須とするが、その進行機構は不明である。我々は、HSC へのアデノシン（Ado）刺激の有無により炎症性物質 PGE<sub>2</sub> の HSC 活性化に対する作用が反転すること、および肝実質細胞への脂肪蓄積が細胞外 Ado 量の増加を介して近傍の HSC の活性化を促進させる可能性を見出した。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 MASH 進行のトリガーシグナルとなるという仮説の検証の一環として、肝実質細胞における Ado 動態に影響を及ぼす分子の同定を目指した。

【成果】RT-qPCR 解析により、高脂肪酸含有高脂肪飼料（GAN-diet）20 週間給餌により作出した MASH モデルマウスの肝臓組織では、Ado 輸送担体（ENT）および Ado 分解酵素（ADA）の発現減少が示された。また、肝実質細胞においては、ATP および ADP から AMP を産生する酵素（CD39）の発現が増加していた。さらに、MASH 発症前（GAN-diet 8 週間給餌）の肝臓組織においても、CD39 の発現増加が認められた。一方、肝実質細胞株 AML12 細胞において、遊離脂肪酸処置により CD39 の発現増加が観察され、さらに細胞外 Ado 濃度の上昇が確認された。以上より、MASLD モデルマウスの肝実質細胞において、Ado 産生増加につながる CD39 の発現が上昇し、その後、細胞外 Ado を減少させる ENT や ADA の発現が減少して細胞外 Ado 濃度上昇し、MASH へと進行する可能性が示された。すなわち、MASLD 状態では PGE<sub>2</sub> により HSC の活性化は抑制されているが、ENT、ADA の発現低下により細胞外 Ado 濃度が上昇すると、PGE<sub>2</sub> の HSC に対する作用が反転して HSC の活性化が促進され、肝線維化が誘導されて MASH へと進行するという機序が想定された。

【今後の展望】肝臓内アデノシン動態の変化が MASH 進行のトリガーシグナルとなるという仮説をさらに検証するため、MASH モデルマウスの肝臓における CD39 発現増加と ENT、ADA 発現減少が誘発される機序を解析し、その切り替えを担う機構を解明することで、MASH 進行スイッチとしての肝臓内 Ado 動態変化の分子基盤を確立する。そして、MASH 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。