

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 民谷 正輝

〔題名〕

Dantrolene prevents hepatic steatosis by reducing cytoplasmic Ca^{2+} level and ER stress

(ダントロレンは細胞質 Ca^{2+} 濃度と小胞体ストレスを減少させることで脂肪肝を抑制する)

〔要旨〕

【背景】我々はリアノジン受容体の安定化薬であるダントロレンが、心臓の小胞体からの Ca^{2+} 流出を抑制し、小胞体ストレスが抑制されることを以前に報告した。肝臓において小胞体ストレスは脂質代謝の障害となり、NAFLDを引き起こす。

【目的】我々はマウスで脂肪肝や肝細胞の小胞体ストレスにおけるダントロレンの効果を検討した。

【方法】高脂肪食 (HFD) によるマウスの脂肪肝モデルを作成し、通常食群、HFD 群、HFD+ダントロレン群において投与 8 週後の肝臓の脂肪沈着を HE 染色で評価した。また、単離肝細胞においてパルミチン酸による脂肪負荷培養 (FFA) を行い、ダントロレンを前投与した群と肝細胞の FFA の取り込み、細胞質 Ca^{2+} 濃度、小胞体ストレスを評価した。

【結果】HFD 群では通常食と比較して有意に肝臓に脂肪沈着を認めた。HFD とダントロレンを共に摂食させることで肝臓の脂肪沈着を抑制した。また、単離肝細胞において FFA 群では著明な脂肪沈着を認め、ダントロレンを前投与することで FFA の取り込みが抑制された。FFA 群では細胞質 Ca^{2+} 濃度が上昇しており、GRP78 の発現も増加していた。ダントロレンを前投与することで細胞質 Ca^{2+} 濃度の上昇と GRP78 の発現が抑制された。

【結語】ダントロレンは、肝細胞の小胞体のリアノジン受容体を安定化させることで小胞体からの小胞体ストレスを抑制し、脂肪肝を抑制した。ダントロレンは NAFLD に対する新たな治療薬になりうる。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和 3年2月15日

報告番号	甲 第 1596 号	氏 名	民谷 正輝
論文審査担当者	主査教授	濱野 公一	
	副査教授	朝霧 成彦	
	副査教授	矢野 雅文	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Dantrolene prevents hepatic steatosis by reducing cytoplasmic Ca ²⁺ level and ER stress (ダントロレンは細胞質 Ca ²⁺ 濃度と小胞体ストレスを減少させることで脂肪肝を抑制する)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Dantrolene prevents hepatic steatosis by reducing cytoplasmic Ca ²⁺ level and ER stress (ダントロレンは細胞質 Ca ²⁺ 濃度と小胞体ストレスを減少させることで脂肪肝を抑制する) 掲載雑誌名 Biochem Biophys Reports 第 23 巻 第 100787 号 (2020年6月 掲載)			
(論文審査の要旨) 【背景】我々はリアノジン受容体の安定化薬であるダントロレンが、心臓の小胞体からの Ca ²⁺ 流出を抑制し、小胞体ストレスが抑制されることを以前に報告した。肝臓において小胞体ストレスは脂質代謝の障害となり、NAFLDを引き起こす。 【目的】我々はマウスで脂肪肝や肝細胞の小胞体ストレスにおけるダントロレンの効果を検討した。 【方法】高脂肪食 (HFD) によるマウスの脂肪肝モデルを作成し、通常食群、HFD 群、HFD+ダントロレン群において投与8週後の肝臓の脂肪沈着を HE 染色で評価した。また、単離肝細胞においてパルミチン酸による脂肪酸負荷培養 (FFA 群) を行い、ダントロレンを前投与した群と肝細胞の脂肪滴の量、細胞質 Ca ²⁺ 濃度、小胞体ストレスを評価した。 【結果】HFD 群では通常食と比較して有意に肝臓に脂肪沈着を認めた。HFD とダントロレンを共に摂食させることで肝臓の脂肪沈着を抑制した。また、単離肝細胞において FFA 群では著明な脂肪滴を認め、ダントロレンを前投与することで脂肪滴の取り込みが抑制された。FFA 群では細胞質 Ca ²⁺ 濃度が上昇しており、GRP78 の発現も増加していた。ダントロレンを前投与することで細胞質 Ca ²⁺ 濃度の上昇と GRP78 の発現が抑制された。 【結語】ダントロレンは、肝細胞の小胞体のリアノジン受容体を安定化させることで小胞体からの小胞体ストレスを抑制し、脂肪肝を抑制した。ダントロレンは NAFLD に対する新たな治療薬になりうる。 本論文はマウスの脂肪肝、肝細胞の小胞体ストレスにおけるダントロレンの効果を詳細に検討したものであり、学位論文として価値のあるものと認めた。(697 文字)			