

# Inhibition of mTOR improves the impairment of acidification in autophagic vesicles caused by hepatic steatosis

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2015-03-20 キーワード: 作成者: 中寺, 英介 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001679">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001679</a>

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1582 号

## Inhibition of mTOR improves the impairment of acidification in autophagic vesicles caused by hepatic steatosis

(肝脂肪化によるオートリソソーム酸性化障害に対する mTOR 阻害剤の効果)

中寺 英介 (なかでら えいすけ)

博士 (医学)

### 論文審査結果の要旨

本論文は、肝脂肪化によるリソソームプロトンポンプ vacuolar ATPase (V-ATPase)発現変化とオートファジー小体酸性化について検討を行ったものである。細胞内蛋白分解経路の一つであるオートファジーがさまざまな肝病態の発症進展に関与することが最近明らかとなりつつあり、非アルコール性脂肪性肝疾患においてリソソーム機能障害を介したオートファジー機能不全が病態進行に重要であることが報告されている。本論文ではリソソーム酸性化が、肝脂肪化によって生じるオートファジー機能障害にどの様に関与するのかについて解析している。肝脂肪化によって肝細胞リソソームの酸性化を制御しているプロトンポンプが mRNA と蛋白の両方で発現が低下し、同時にオートファジー小体酸性化が低下することがわかる。オートファジー誘導薬であるラパマイシン投与によって、脂肪肝モデルにおいて肝リソソームプロトンポンプ発現が増加し、それに伴ってオートファジー小体が増加した。また肝脂肪化に伴ってオートファジーに特異的に分解される p62 蛋白発現が増加したが、ラパマイシン投与によって減少していた。以上の結果から肝脂肪化によって V-ATPase 発現が低下し、リソソーム機能やオートファジー小体酸性化が障害されるものと考えられ、ラパマイシンによる V-ATPase 発現誘導は肝脂肪化によって生じるオートファジー小体酸性化障害を改善しオートファジー機能を改善するものと推測された。リソソームを標的とした治療的アプローチが NAFLD の病態改善に有用である可能性が示唆される点で新規臨床治療薬開発の基盤となる研究論文であり、意義深いと考えられる。

よって、本論文は博士(医学)の学位を授与するに値するものと判定した。