

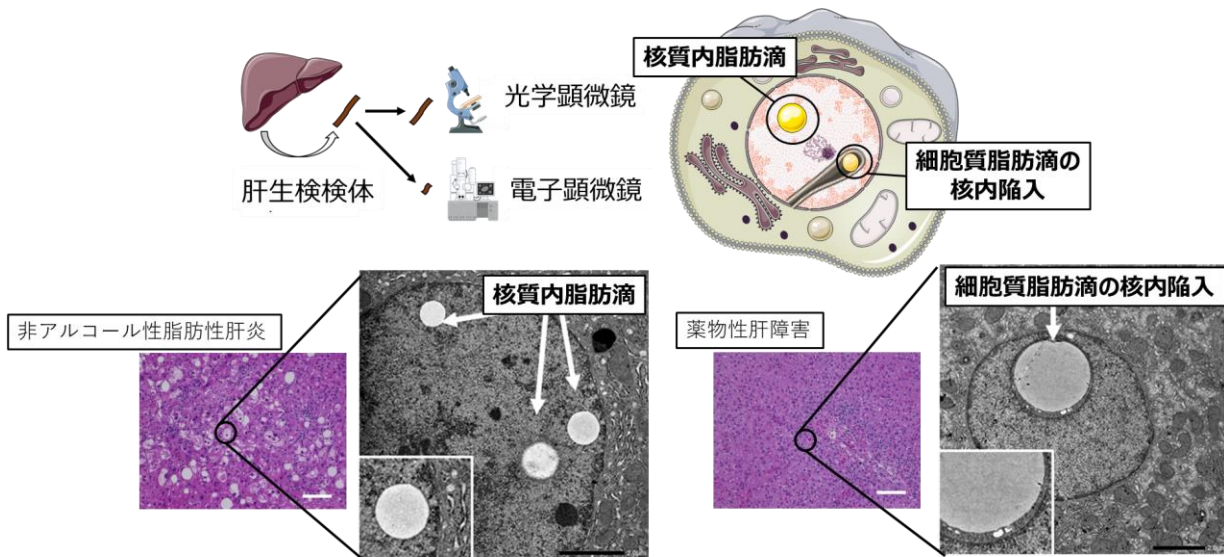
肝疾患における2つの異なる核内脂肪滴の存在と特徴を明らかに

名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学の今井則博 助教(筆頭著者)、川嶋啓揮 教授、同研究科分子細胞学の和氣弘明 教授、札幌医科大学解剖学第一講座 大崎雄樹 教授 (共筆頭著者)らの研究グループは、肝細胞に特徴的に認められる核内脂肪滴^{※1}が、付随する細胞質・核膜陥入の有無によって 2 種類に分類され、それぞれ異なる臨床的特徴を持っていることを明らかにしました。

脂肪滴は脂肪細胞だけでなく、全身の細胞に存在するオルガネラ(細胞内小器官)です。脂肪滴は過剰なエネルギーを蓄えるのみでなく、様々な生理機能を有することが知られています。近年、肝細胞において特徴的に核内にも脂肪滴が認められることが明らかとなり、その形成機構や機能が注目されています。

本研究では臨床で得られた肝生検検体に対し電子顕微鏡を用いた超微細形態解析を行い、生体内肝細胞における核質内脂肪滴^{※2}(“真の”核内脂肪滴)が小胞体ストレスによって形成されること、また形態の異なる核内脂肪滴として細胞質内の脂肪滴が核膜とともに核内へと陥入する”細胞質脂肪滴の核内陥入^{※3}”が細胞内の脂質量に応じて核内へ陥入し、血中のコレステロール濃度と関連していることを明らかにしました。本研究の成果により核内脂肪滴を中心とした新たな病態生理メカニズムの解明が期待されます。

本研究の成果は2023年4月 26 日付で国際科学誌「Scientific Reports」にオンライン掲載されました。



ヒト肝細胞内に認められる2種類の核内脂肪滴
核質に存在する”真の核内脂肪滴”(核質内脂肪滴)と
細胞質脂肪滴が核膜陥入とともに認められる”細胞質脂肪滴の核内陥入”

ポイント

- 生体内の肝細胞における形態の異なる 2 種類の核内脂肪滴(核質内脂肪滴・細胞質脂肪滴の核内陥入)の形成頻度を明らかとした。
- 核質内脂肪滴は、生体内肝細胞において小胞体ストレス^{※4}に関連して形成され、血中のコレステロール濃度と関連していることを明らかとした。
- 細胞質脂肪滴の核内陥入は、過剰な脂質が蓄積された肝細胞では形成が抑制されることを明らかとした。

1. 背景

動物細胞の多くはリン脂質一重膜と中性脂質(トリアシルグリセロールとコレステロールエステル)のコアから構成される脂肪滴を細胞内に保持しています。脂肪滴は小胞体膜のリン脂質二重層で合成された中性脂質が大きくなり、小胞体膜の一部を外皮として、通常は細胞質に遊離すると考えられています。細胞質内の脂肪滴には多数の機能性分子が存在し、エネルギー貯蔵、熱産生、蛋白質分解など多くの生理的意義が明らかとなってきています。細胞核はリン脂質二重膜によって細胞質と隔てられ、遺伝情報である DNA を保持し、その複製や mRNA への転写を通じて細胞内の動的平衡を維持しています。近年、肝細胞や肝癌細胞において、特徴的に細胞核にも脂肪滴が豊富に存在することが判明し、その形成機構や機能が注目されています。本研究グループでは、これまでに肝細胞の核の中に存在する脂肪滴が様々なストレスにさらされる肝臓において、肝細胞の生理機能を維持するうえで重要な役割を担っていることを実験室レベルで明らかにしてきました。しかしながら実際の肝疾患において肝細胞内の核内脂肪滴がどのような病態生理学意義を持っているのか、またその発現頻度が疾患や病勢において変化するのはこれまでに明らかではありませんでした。本研究では様々な肝疾患において生体内肝細胞における核内脂肪滴がどのような頻度、形態で確認されるかを明らかとすることを目的としました。

2. 研究成果

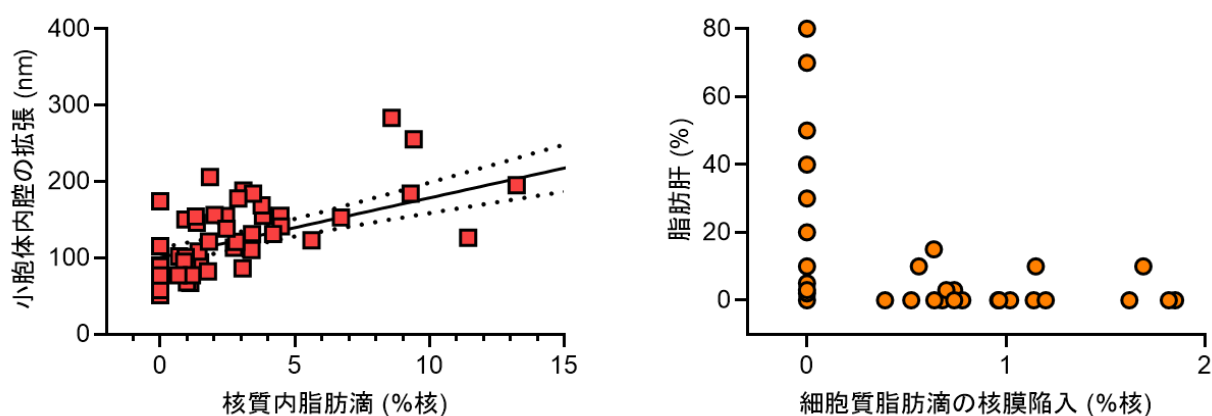
本研究では、名古屋大学医学部附属病院において肝生検を行った 80 名の患者を対象としました。対象者の肝生検標本の一部を電子顕微鏡用に二重固定し、包埋・薄切の後に透過電子顕微鏡 JEM-1400Flash を用いて観察を行いました。肝細胞の超微細構造の評価は、臨床情報のない状況で独立して行いました。核内の脂肪滴は、脂肪滴に隣接する細胞質および核膜陥入の有無により、核質に単独に存在する“真の核内脂肪滴”(核質内脂肪滴)と細胞質とともに核膜の陥入として認められる脂肪滴(細胞質脂肪滴の核内陥入)の 2 種類に区別しました。本研究の対象症例における性別および年齢は、男性 35 名、女性 45 名、平均年齢は 58 歳(24~89 歳)でした。また、病理診断結果の内訳は、非アルコール性脂肪性肝炎が 12 名、薬物性肝障害が 11 名、悪性腫瘍が 22 名、自己免疫性肝炎が 7 名、その他が 28 名でした。

透過電子顕微鏡による検討の結果、対象症例のうち、核質内脂肪滴は 69%、細胞質脂肪滴の核内陥入は 32%の肝生検検体に認められました。核質内脂肪滴と細胞質脂肪滴の核内陥入の発生頻度には相関を認めませんでした。核質内脂肪滴、細胞質脂肪滴の核内陥入は共に自己免疫性肝炎において高頻度で認められましたが、疾患特異的な発生頻度の変化は認められませんでした。

本研究では、核質内脂肪滴は非アルコール性脂肪性肝炎においても高頻度に認められましたが、核質内脂肪滴の頻度と細胞質の脂肪化(脂肪肝の比率)との間には相関がなく、核質内脂肪滴が細胞質の脂肪化を直接反映していないことが示されました。また核質内脂肪滴の発生頻度は、細胞内小器官である小胞体の内腔拡張との間に有意な正の相関が認められ、小胞体ストレスが惹起された際に核内で核質内脂肪滴が形成されることが示唆されました(左図)。

核質内脂肪滴とは対照的に、細胞質脂肪滴の核内陥入は20%以上の肝細胞の脂肪肝を認める症例では認められなかったことから、細胞質脂肪滴の核内陥入は過剰な脂質の蓄積された肝細胞では形成が抑制されることが示唆されました(右図)。さらに、細胞質脂肪滴の核内陥入の発生頻度と小胞体内腔の拡張との間には有意な相関関係は認められませんでした。

(図)



3. 今後の展開

肝細胞の核内に存在する 2 種類の脂肪滴(核質内脂肪滴・細胞質脂肪滴の核内陥入)に着目した今後の研究により、新たな知見の獲得が期待されます。さらに得られる知見を元に、核内脂肪滴を中心とした新たな生理メカニズムを解明することで、新たな治療法へつながる病態メカニズムの解明への足掛かりとなることが期待されます。

4. 用語説明

- ※1 核内脂肪滴; 細胞核内に認められる脂肪滴の総称
- ※2 核質内脂肪滴; 細胞核の核質内に浮遊する脂肪滴
- ※3 細胞質脂肪滴の核内陥入; 細胞質および核膜を伴って細胞核内に陥入した脂肪滴
- ※4 小胞体ストレス; 様々な内的・外的環境変化によって小胞体内腔に異常なタンパク質が蓄積する状態を指します。ウイルス性肝炎・アルコール性肝障害・非アルコール性脂肪性肝炎等、様々な肝疾患の進展に関与していると考えられています。

5. 発表雑誌

掲載誌名:Scientific Reports

論文タイトル:Distinct features of two lipid droplets types in cell nuclei from patients with liver diseases

著者・所属

Norihiro Imai^{1*}, Yuki Ohsaki^{2*}, Jinglei Cheng³, Jingjing Zhang¹, Fumitaka Mizuno¹, Taku Tanaka⁴, Shinya Yokoyama¹, Kenta Yamamoto¹, Takanori Ito¹, Yoji Ishizu¹, Takashi Honda¹, Masatoshi Ishigami¹, Hiroaki Wake³, Hiroki Kawashima¹

¹ Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

² Department of Anatomy (I), Sapporo Medical University, Sapporo, Hokkaido, Japan

³ Department of Anatomy and Molecular Cell Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

⁴ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

*These authors contributed equally.

DOI:10.1038/s41598-023-33977-4

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_230511en.pdf