

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08921

研究課題名(和文)ミトコンドリアダイナミクスが制御するATPシグナル

研究課題名(英文)ATP signaling controlled by mitochondrial dynamics

研究代表者

野村 政壽 (NOMURA, Masatoshi)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：30315080

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により過食に伴いNASH、肝硬変へ進展する分子機構を解明した。ミトコンドリアダイナミクスは生体のエネルギーバランスを感知し、ATP産生を調節している。エネルギー供給の過剰により、肝細胞でのATP産生が亢進し細胞内ATP濃度が増加すると、VNUTを介する細胞外へのATP分泌が増加する。細胞外ATP分泌に引き続くプリン受容体シグナルの活性化がDRP1をリン酸化し、ミトコンドリア分裂を惹起していることを明らかにした。代謝産物であるATPはDAMPとしての作用も併せ持ち、DRP1を介したミトコンドリア分裂にVNUTを起点としたプリン受容体シグナルが不可欠であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会を迎え、糖尿病、NASHといった生活習慣病が急増し、その克服は健康寿命の延伸に不可欠である。現代社会における過食、過栄養の結果、蓄積する代謝物に対する自然免疫応答により慢性炎症が引き起こされることがこれら生活習慣病に共通の分子基盤であることが示唆されている。本研究により、ミトコンドリアダイナミクス(代謝)とプリン受容体シグナル(炎症)をつなぐ分子としてVNUTを同定し、代謝物であるATP自身が炎症を惹起する分子機構を明らかにした。この研究成果を基に、VNUTを標的とするNASHを含めた生活習慣病の予防法、治療法開発が進むことが期待される。

研究成果の概要(英文)：This study elucidated the molecular mechanisms underlying the progression to NASH and cirrhosis following overeating. A key aspect of this process is the regulation of ATP production through the dynamic behavior of mitochondria. Mitochondria, acting as sensors of the organism's energy balance, play a crucial role in modulating ATP synthesis. When excess energy is supplied to hepatocytes, ATP production within these cells increases, leading to elevated intracellular ATP levels. Consequently, there is a subsequent rise in the secretion of ATP through vesicular nucleotide transporter (VNUT). The activation of purine receptor signaling following extracellular ATP secretion phosphorylates DRP1 and triggers mitochondrial fission. The metabolic product ATP also acts as a DAMP, indicating that purine receptor signaling initiated by VNUT is essential for DRP1-mediated mitochondrial division.

研究分野：Endocrinology and metabolism

キーワード：ATP Mitochondrial dynamics VNUT DRP1 NASH Purinergic signal Mitochondrial fission Autophagy

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ミトコンドリアは生体の栄養状態 (同化/異化) を感知し、常に融合・分裂のバランスを変化させ、動的にその構造を変化させている。このミトコンドリアダイナミクスはミトコンドリア自身の品質管理のみならず、エネルギー代謝 (ATP 産生) や慢性炎症に関与する。一方、ミトコンドリアで産生された ATP は細胞外に分泌されプリン受容体シグナルを駆動し炎症を惹起する。

(1) ミトコンドリアダイナミクスとエネルギー代謝: ミトコンドリアの分裂は DRP1 が外膜上の受容体

である MFF に結合、局在化し、その GTPase 活性を利用して生じる (図 1A)。ミトコンドリアは生体内では常に融合と分裂を繰り返している。このミトコンドリアダイナミクスは、エネルギーの需要と供給の影響を受ける。飢餓などエネルギー供給が減少し、代謝が異化に向かうとミトコンドリアは融合に傾く。一方過栄養による高血糖状態など、エネルギー供給が増加し、代謝が同化に向かうとミトコンドリアは分裂する。その際ミトコンドリア内膜

図1A. Drp1によるミトコンドリア分裂の機序

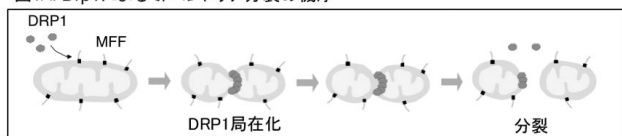
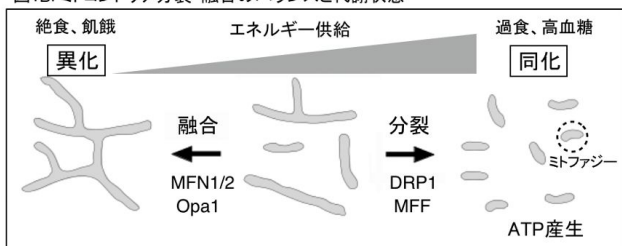


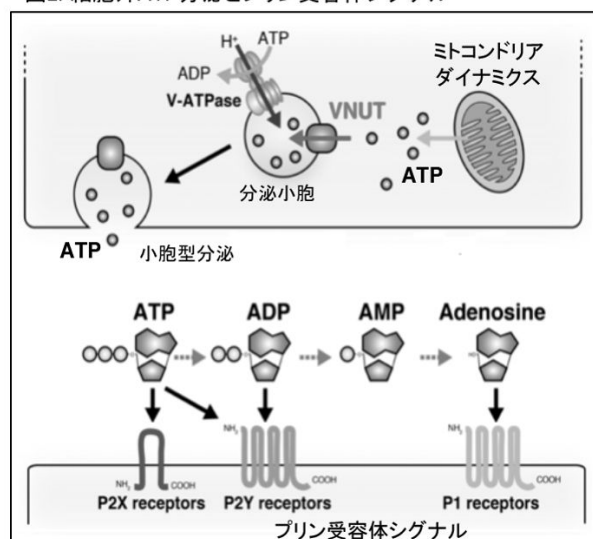
図1B. ミトコンドリア分裂・融合のバランスと代謝状態



電位が消失し ATP 産生能が低下し劣化したミトコンドリアはミトファジーにより排除される。すなわち、ミトコンドリアダイナミクスはエネルギー供給にตอบสนองしてそのバランスを変化させ ATP 産生を制御するとともに、自身の品質管理にも重要な役割を担っている。(図 1B)

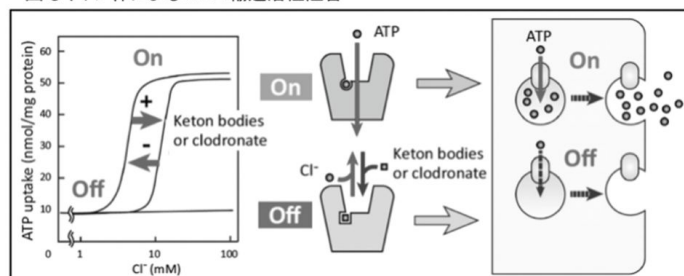
(2) 細胞外 ATP が炎症を惹起する: 生体内における炎症惹起物質は、感染性微生物に由来する PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) と、傷害された細胞から放出される DAMPs (damage-associated molecular patterns) に大別され、慢性炎症の持続には主に DAMPs が関与している。全ての真核生物が細胞内でエネルギー通貨として利用している ATP は、細胞外に分泌されると代表的な DAMPs として働き、プリン受容体シグナルを介して炎症や代謝調節に関与する。ミトコンドリアで

図2. 細胞外ATP分泌とプリン受容体シグナル



合成された ATP は Vesicular Nucleotide Transporter (VNUT) により分泌小胞内に取り込まれ、細胞外へ exocytosis される。我々は、膵細胞からインスリンと共分泌される ATP がインスリン分泌を阻害し、肝臓から食後に分泌される ATP がインスリン感受性を

図3 ケトン体によるVNUT輸送活性阻害



低下させることを明らかにした (Sci Rep 2014)。さらに肝臓から小胞分泌された ATP が炎症を惹起し、

非アルコール性脂肪肝炎(NASH)、肝硬変を引き起こすことを見出していた。また、我々はVNUTがケトン体によりアロステリックに阻害されることを見出し、クロドロン酸をVNUT特異的阻害薬として同定した(図3, TIPS 2018)。

## 2. 研究の目的

メタボリックシンドローム(Mets)は内臓肥満・インスリン抵抗性を特徴し、エネルギー過剰による種々の臓器の代謝恒常性の破綻と慢性炎症がその本質的病態である。日本におけるMetsの罹患率は特に高齢者で高く、予備軍を含めると70歳以上の男性の57%、女性の29%が該当する(平成28年国民健康・栄養調査報告)。Metsの肝臓における表現型であるNASHの罹患率は世界中で急増しているにも関わらず、食事・運動療法を越える有効な治療薬が存在しない。本研究では、我々がこれまで研究成果を挙げてきたミトコンドリアダイナミクス(代謝)とプリン受容体シグナル(炎症)という2つの重要な研究領域を融合させ、代謝物であるATP自身が炎症を惹起する分子機構を明らかにする。肝臓に焦点を当て、ミトコンドリアダイナミクスとVNUT依存性ATP分泌を基点とするプリン受容体シグナルの相互作用機構を明らかにし、ミトコンドリアダイナミクス及びVNUTを標的とした、新たな慢性炎症の制御法の開発から糖尿病、NASH、肝硬変治療へ向けた基礎的基盤の確立を目的とした。

## 3. 研究の方法

### 1) ミトコンドリアダイナミクスによるVNUT発現・機能調節機構

野生型マウスならびにDrp1欠損マウスより初代培養肝細胞を樹立し、高グルコース刺激によるミトコンドリアダイナミクスを制御するDrp1, Mfn1/2の発現をmRNA、蛋白レベルで経時的に評価する。各時点での培養上清のATP濃度を測定、MitoTracker, TMREによるミトコンドリア形態を評価する。3D-CLEM法(三次元光-電子相関顕微鏡法を用いたMt形態の詳細な観察を行う)。

### 2) プリン受容体シグナルによるミトコンドリアダイナミクス制御機構

クロドロン酸及びプリン受容体作動薬・阻害薬を用いて、VNUT依存性ATP分泌、プリン受容体シグナルによるミトコンドリアダイナミクスに及ぼす影響を観察し、このフィードバック機構を解明する。また、細胞外フラックスアナライザーを用いて細胞の解糖系及びミトコンドリア呼吸活性を経時的に計測し、プリン受容体シグナルによるミトコンドリア機能への影響を解析する。

### 3) 肝細胞特異的DRP1/VNUT複合欠損マウス

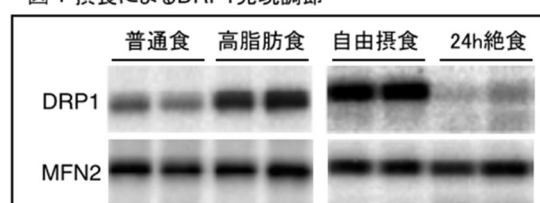
肝細胞特異的DRP1遺伝子欠損(Drp1LiKO)マウスとVNUTKOマウスの交配を行い、肝臓において両分子を欠損するマウス作成し、各遺伝子単独欠損マウスならびに複合欠損マウスの表現型を比較することで、個体レベルでDRP1とVNUTの関連を明らかにする。また、高脂肪食負荷時にDRP1LiKOマウスで見られる肝臓の炎症所見を評価し、ミトコンドリアダイナミクスで制御されるプリン受容体シグナルの炎症における役割を明らかにする。

## 4. 研究成果

### 1) ミトコンドリアダイナミクスによるVNUT発現・機能調節機構

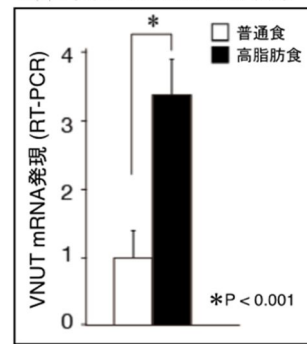
マウス肝臓におけるDrp1発現は4週間の高脂肪食負荷で増加していた。さらに、自由摂食時には増加し、24時間絶食でその発現はほぼ完全に抑制

図4 摂食によるDRP1発現調節



されることを見出した。一方、ミトコンドリア融合に關与する Mfn2 の発現は全く不変である (図 4)。すなわち、ミトコンドリア分裂を制御する Drp1 がエネルギーセンサーの役割を果たし、ミトコンドリア分裂と ATP 産生を制御していることを明らかにした。逆に VNUT 発現を調べると、高脂肪食負荷で mRNA 発現が 3~4 倍上昇していた (図 5A)。また、野生型マウス初代培養肝細胞にグルコースを添加すると一過性に ATP が上清中に分泌されることを見出した (図 5B)。VNUT 欠損肝細胞からは ATP 分泌が見られないことから、グルコース応答性 ATP 分泌は VNUT 依存性小胞分泌である。野生型マウス初代培養肝細胞に高グルコース刺激を与えると、VNUT 遺伝子発現は 8h 後に約 2 倍に増加し、DRP1 蛋白リン酸化が亢進した。

図5A. 摂食によるVNUT発現調節



## 2) ミトコンドリアダイナミクスとプリン受容体シグナル

VNUT 阻害薬であるクロドロン酸の添加により、培養上清への ATP 分泌は完全に抑制され、肝細胞の DRP1 リン酸化も抑制されていた。一方、ATP の添加により DRP1 リン酸化の亢進が見られた。これらのことから、VNUT を介する細胞外 ATP の分泌に引き続きプリン受容体シグナルが DRP1 の活性化制御を通じてミトコンドリアダイナミクスを制御していることが示唆された。次に VNUT 欠損マウス初代培養肝細胞を用いた解析を行なった。VNUT 欠損マウス肝細胞のミトコンドリアの形態は、高グルコース下においても融合した網状パターンを呈し、野生型マウス初代培養肝細胞にクロドロン酸を添加した場合も同様な結果が示された (図 6)。野生型マウス初代培養肝細胞にプリン受容体阻害薬 MRS2211 を添加すると、ミトコンドリア形態は融合傾向を示し、ミトコンドリア分裂に細胞外 ATP によるプリン受容体 (P2Y13) シグナルの活性化が関与していることを明らかにした。本研究から、DRP1 を介したミトコンドリア分裂に VNUT を起点としたプリン受容体シグナルが不可欠であることが明らかとなった。

図5B. 初代培養肝細胞からのATP分泌

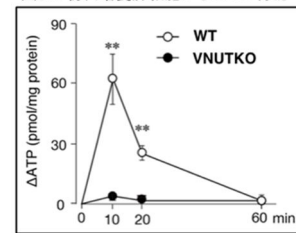
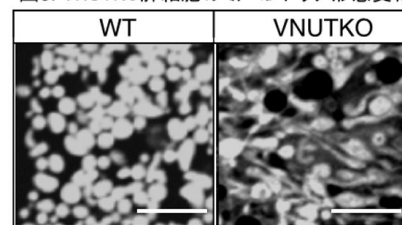


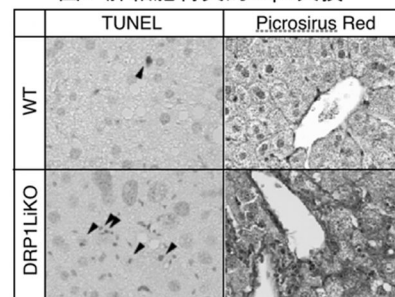
図6. VNUTKO肝細胞のミトコンドリア形態変化



## 3) 肝細胞特異的 DRP1/VNUT 複合欠損マウス

肝細胞特異的 Drp1 欠損マウス (Drp1LiK0) に対して高脂肪食を負荷すると、肝細胞から Fgf21 が分泌され全身のエネルギー代謝を改善する (Diabetologia 2015)。一方で肝組織では炎症細胞浸潤、核の膨化、TUNEL 陽性細胞の増加 (矢頭)、線維化 (Picrosirius Red 染色) が見られ、NASH 所見を呈する (図 7)。一見奇異な現象であるが、骨格筋や脂肪組織でのインスリン感受性は改善するにも関わらず、肝臓ではインスリン感受性が低下し NASH 所見を呈し、肝細胞でのミトコンドリアダイナミクスの障害が肝臓局所での炎症を惹起していた。システミックな要因ではなく、肝臓局所で炎症が惹起されていることを示唆する。野生型、Drp1LiK0 マウスに LPS を投与し急性肝障害モデルを作成したところ、高脂肪食負荷と同様に DRP1LiK0 マウスで組織学的に著明な肝障害を認め、野生型では全体の約 5% のミトコンドリアで

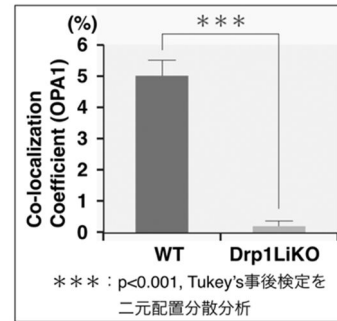
図7 肝細胞特異的Drp1欠損



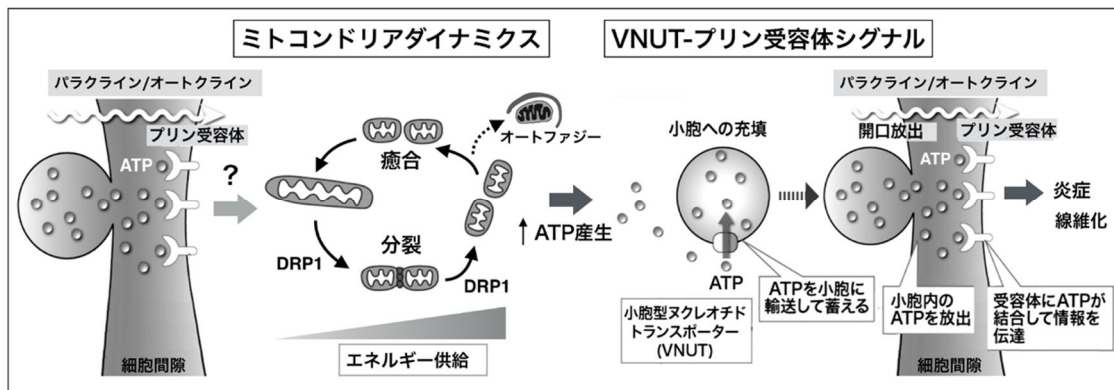


マイトファジーが生じていたが、Drp1LiK0 肝細胞では殆ど見られないことが分かった(図8)。すなわちミトコンドリア分裂はマイトファジーを介して肝細胞の炎症を抑制していることが示唆される(Commun Biol 2021)。Drp1LiK0 マウスではマイトファジーが障害され、肝障害が見られるが、VNUT 欠損マウスでは対照的に肝機能は良好である。これらの結果から、プリン受容体シグナルは肝細胞においてマイトファジーを抑制していることが示唆された。Drp1LiK0 マウスと VNUTK0 マウスの交配を行い、肝細胞特異的 DRP1/VNUT 複合欠損マウスを作成した。現在高脂肪食負荷をおこなっているところであり、肝臓組織の表現型を解析予定である。Drp1LiK0 マウスで見られる肝障害が VNUTK0 により Cancel されるか興味を持たれる。

図8 マイトファジー障害



### 研究成果のまとめ



本研究からミトコンドリアダイナミクスと VNUT 依存性 ATP 分泌を基点とするプリン受容体シグナルの相互作用が明らかとなった。エネルギー供給が過剰となると、細胞内 ATP 濃度が上昇し、VNUT 依存性 ATP 分泌からプリン受容体シグナルが活性化、その結果炎症が惹起する。過食に伴い NASH/肝硬変が発症する分子メカニズムの一端を明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 12件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Kurinami Noboru, Ashida Kenji, Sugiyama Seigo, Morito Yoko, Hasuzawa Nao, Yoshida Akira, Morita Ayami, Hieshima Kunio, Miyamoto Fumio, Kajiwara Keizo, Jinnouchi Katsunori, Jinnouchi Tomio, Jinnouchi Hideaki, Nomura Masatoshi	4. 巻 62
2. 論文標題 Reduced Number of Remaining or Healthy Teeth in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-sectional Study Assessed by Dentists or Dental Hygienists in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 987 ~ 993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9773-22	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moriyama Yoshinori, Hasuzawa Nao, Nomura Masatoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Is the vesicular nucleotide transporter a molecular target of eicosapentaenoic acid?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1080189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.1080189	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Wang Ying, Yu Mang, Matsushita Kazufumi, Liu Chen, Ishihara Naotada, Nomura Masatoshi, Tsai Mindy, Galli Stephen J.	4. 巻 150
2. 論文標題 Dynamin-related protein 1 differentially regulates Fc RI- and substance P-induced mast cell activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1228 ~ 1231.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2022.04.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hara Kento, Sakai Yusuke, Tajiri Yuji, Nomura Masatoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Beneficial effects of SGLT2 inhibitor on metabolic inflexibility and visceral fat amount in animal model of obese type 2 diabetes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e11012 ~ e11012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2022.e11012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yoshinobu Satoko, Hasuzawa Nao, Nagayama Ayako, Iwata Shimpei, Yasuda Junichi, Tokubuchi Rie, Kabashima Masaharu, Gobaru Mizuki, Hara Kento, Murotani Kenta, Moriyama Yoshinori, Ashida Kenji, Nomura Masatoshi	4. 巻 44
2. 論文標題 Effects of Elobixibat, an Inhibitor of Ileal Bile Acid Transporter, on Glucose and Lipid Metabolism: A Single-arm Pilot Study in Patients with T2DM	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1418 ~ 1426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinthera.2022.08.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto Moeko, Goto Yuka, Nagayama Ayako, Yano Mamiko, Sato Shuichi, Tajiri Yuji, Nomura Masatoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Two-year administration of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor brought about marked reduction of body fat independent of skeletal muscle amount or glycemic improvement in Japanese patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 117 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-021-00512-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tagaya Makoto, Kume Shinji, Yasuda-Yamahara Mako, Kuwagata Shogo, Yamahara Kosuke, Takeda Naoko, Tanaka Yuki, Chin-Kanasaki Masami, Nakae Yuki, Yokoi Hideki, Mukoyama Masashi, Ishihara Naotada, Nomura Masatoshi, Araki Shin-ichi, Maegawa Hiroshi	4. 巻 1868
2. 論文標題 Inhibition of mitochondrial fission protects podocytes from albumin-induced cell damage in diabetic kidney disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease	6. 最初と最後の頁 166368 ~ 166368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2022.166368	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanaka Rumi, Fujita Kimie, Maeno Satoko, Yakushiji Kanako, Tanaka Satomi, Ohnaka Keizo, Ashida Kenji, Sakamoto Shohei, Nomura Masatoshi	4. 巻 19
2. 論文標題 The effect of real time monitoring of physical activity intensity in diabetic patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japan Journal of Nursing Science	6. 最初と最後の頁 e12445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jjns.12445	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Umezū Taro, Nakamura Satoshi, Sato Yuiko, Kobayashi Tami, Ito Eri, Abe Takaya, Kaneko Mari, Nomura Masatoshi, Yoshimura Akihiko, Oya Akihito, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Kanaji Arihiko, Miyamoto Takeshi	4. 巻 582
2. 論文標題 Smad2 and Smad3 expressed in skeletal muscle promote immobilization-induced bone atrophy in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 111 ~ 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.10.043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hasuzawa Nao, Moriyama Sawako, Wang Lixiang, Nagayama Ayako, Ashida Kenji, Moriyama Yoshinori, Nomura Masatoshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Quinacrine is not a vital fluorescent probe for vesicular ATP storage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Purinergic Signalling	6. 最初と最後の頁 725 ~ 735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11302-021-09820-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Rogers Maximillian A, Hutcheson Joshua D, Okui Takehito, Goettsch Claudia, Singh Sasha A, Halu Arda, Schlotter Florian, Higashi Hideyuki, Wang Lixiang, Whelan Mary C, Mlynarchik Andrew K, Daugherty Alan, Nomura Masatoshi, Aikawa Masanori, Aikawa Elena	4. 巻 117
2. 論文標題 Dynamin-related protein 1 inhibition reduces hepatic PCSK9 secretion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 2340 ~ 2353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvab034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Oda Satoko, Ashida Kenji, Uchiyama Makiko, Sakamoto Shohei, Hasuzawa Nao, Nagayama Ayako, Wang Lixiang, Nagata Hiromi, Sakamoto Ryuichi, Kishimoto Junji, Todaka Koji, Ogawa Yoshihiro, Nakanishi Yoichi, Nomura Masatoshi	4. 巻 106
2. 論文標題 An Open-label Phase I/IIa Clinical Trial of 11 $\beta$ -HSD1 Inhibitor for Cushing's Syndrome and Autonomous Cortisol Secretion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e3865 ~ e3880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab450	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する



1. 著者名 Takeichi Yukina, Miyazawa Takashi, Sakamoto Shohei, Hanada Yuki, Wang Lixiang, Gotoh Kazuhito, Uchida Keiichiro, Katsuhara Shunsuke, Sakamoto Ryuichi, Ishihara Takaya, Masuda Keiji, Ishihara Naotada, Nomura Masatoshi, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 64
2. 論文標題 Non-alcoholic fatty liver disease in mice with hepatocyte-specific deletion of mitochondrial fission factor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 2092 ~ 2107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-021-05488-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwata Shimpei, Tsumura Kenji, Ashida Kenji, Tokubuchi Ichiro, Demiya Mutsuyuki, Kitamura Miyuki, Ohshima Hiroyuki, Yano Mamiko, Nagayama Ayako, Yasuda Junichi, Tsuruta Munehisa, Motomura Seiichi, Yoshida Shigeo, Nomura Masatoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Thyroid-related ophthalmopathy development in concurrence with growth hormone administration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders	6. 最初と最後の頁 168 ~ 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-021-00834-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Wang Lixiang, Li Xin, Hanada Yuki, Hasuzawa Nao, Moriyama Yoshinori, Nomura Masatoshi, Yamamoto Ken	4. 巻 4
2. 論文標題 Dynamin-related protein 1 deficiency accelerates lipopolysaccharide-induced acute liver injury and inflammation in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 894 ~ 894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02413-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kurinami Noboru, Sugiyama Seigo, Yoshida Akira, Hieshima Kunio, Miyamoto Fumio, Kajiwara Keizo, Jinnouchi Katsunori, Jinnouchi Tomio, Nomura Masatoshi, Jinnouchi Hideaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Body Muscle-to-Fat Ratio, Rather Than Fat-to-Muscle Ratio, Significantly Correlates With Measured Insulin Resistance in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine Research	6. 最初と最後の頁 387 ~ 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14740/jocmr4401	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hasuzawa Nao, Tatsushima Keita, Wang Lixiang, Kabashima Masaharu, Tokubuchi Rie, Nagayama Ayako, Ashida Kenji, Ogawa Yoshihiro, Moriyama Yoshinori, Nomura Masatoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Clodronate, an inhibitor of the vesicular nucleotide transporter, ameliorates steatohepatitis and acute liver injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83144-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hasuzawa Nao, Tatsushima Keita, Tokubuchi Rie, Kabashima Masaharu, Nomura Masatoshi	4. 巻 141
2. 論文標題 VNUT Is a Therapeutic Target for Type 2 Diabetes and NASH	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 517 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.20-00204-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tatsushima Keita, Hasuzawa Nao, Wang Lixiang, Hiasa Miki, Sakamoto Shohei, Ashida Kenji, Sudo Nobuyuki, Moriyama Yoshinori, Nomura Masatoshi	4. 巻 1867
2. 論文標題 Vesicular ATP release from hepatocytes plays a role in the progression of nonalcoholic steatohepatitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease	6. 最初と最後の頁 166013 ~ 166013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2020.166013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hanada Yuki, Ishihara Naotada, Wang Lixiang, Otera Hidenori, Ishihara Takaya, Koshiba Takumi, Mihara Katsuyoshi, Ogawa Yoshihiro, Nomura Masatoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 MAVS is energized by Mff which senses mitochondrial metabolism via AMPK for acute antiviral immunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19287-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koga Yasutoshi, Povalko Nataliya, Inoue Eisuke, Ishii Akiko, Fujii Katsunori, Fujii Tatsuya, Murayama Kei, Mogami Yukiko, Hata Ikue, Ikawa Masamichi, Fukami Kei, Fukumoto Yoshihiro, Nomura Masatoshi, Ichikawa Kazuki, Yoshida Kaori	4. 巻 44
2. 論文標題 A new diagnostic indication device of a biomarker growth differentiation factor 15 for mitochondrial diseases: From laboratory to automated inspection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Inherited Metabolic Disease	6. 最初と最後の頁 358 ~ 366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jimd.12317	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hasuzawa Nao, Moriyama Sawako, Moriyama Yoshinori, Nomura Masatoshi	4. 巻 1862
2. 論文標題 Physiopathological roles of vesicular nucleotide transporter (VNUT), an essential component for vesicular ATP release	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes	6. 最初と最後の頁 183408 ~ 183408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamem.2020.183408	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Umezumi Ryuta, Koga Jun-ichiro, Matoba Tetsuya, Katsuki Shunsuke, Wang Lixiang, Hasuzawa Nao, Nomura Masatoshi, Tsutsui Hiroyuki, Egashira Kensuke	4. 巻 40
2. 論文標題 Macrophage (Drp1) Dynamin-Related Protein 1 Accelerates Intimal Thickening After Vascular Injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 e214~e226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.314383	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 野村政壽
2. 発表標題 肥満症治療とミトコンドリア品質管理
3. 学会等名 第43回日本肥満学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村政壽
2. 発表標題 糖尿病病態形成とミトコンドリアダイナミクス
3. 学会等名 第22回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村政壽
2. 発表標題 糖尿病治療標的としてのミトコンドリア
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会九州地方会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村政壽
2. 発表標題 グルココルチコイドと糖尿病
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野村政壽
2. 発表標題 ミトコンドリア機能を改善する経口糖尿病薬
3. 学会等名 第56回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村政壽
2. 発表標題 2型糖尿病とミトコンドリアダイナミクス
3. 学会等名 第54回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野村政壽
2. 発表標題 11 -HSD1への期待
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 炎症性腸疾患抑制剤	発明者 森山芳則、野村政壽	権利者 久留米大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-200779	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

<a href="http://med.kurume-u.com/kenkyu/kiso.html">http://med.kurume-u.com/kenkyu/kiso.html</a> 久留米大学内分秘代謝内科 基礎研究 <a href="http://med.kurume-u.com/kenkyu/kiso.html">http://med.kurume-u.com/kenkyu/kiso.html</a>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	蓮澤 奈央  (HASUZAWA Nao)  (00837908)	久留米大学・医学部・助教     (37104)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関