

脂肪性肝疾患における病態形成機構の解明

医学系研究科 消化器内科学

助教 疋田 隼人 教授 竹原 徹郎



▶ 特徴・独自性

本邦では過栄養を背景とする非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) が増加している。NAFLD 患者の約 10% は肝硬変、肝癌へと進展する非アルコール性脂肪肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis: NASH) であるが、有効な治療法は確立していない。NAFLD/NASH の肝臓では肝細胞死を散見する。我々の研究室は、肝細胞死が持続するだけで肝線維化進展や肝発癌が誘導されることを明らかにしており、肝細胞死を起点とした NAFLD/NASH 病態形成機構の解明に取り組んでいる。

これまでに、脂肪性肝疾患の肝細胞では Rubicon タンパクの発現が増強することにより、細胞内分解機構の 1 つであるオートファジーが抑制され、肝細胞の脂肪滴蓄積を増加させるとともに、アポトーシス刺激を増強させて肝細胞アポトーシスを惹起することを明らかにした。一方、アポトーシス刺激はミトコンドリアからミトコンドリア DNA (mtDNA) を放出させるが、アポトーシスに陥らなかった肝細胞では、放出された mtDNA は DNA 分解酵素である DNase II によって分解される。この DNase II の活性は脂肪性肝疾患の肝細胞で低下しており、このため mtDNA が蓄積して TLR9 を介した非アポトーシス型の細胞死を惹起することも明らかにした。

▶ 研究の先に見据えるビジョン

NAFLD/NASH 病態形成機構を分子レベルで詳細に解明することで、NAFLD/NASH 進展を予防・改善する新規治療法の開発につながることを期待される。

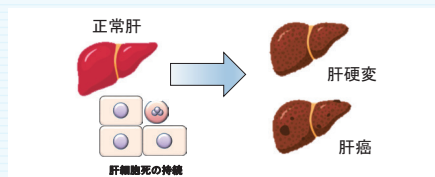


図1: 脂肪肝における脂肪滴蓄積と細胞死誘導

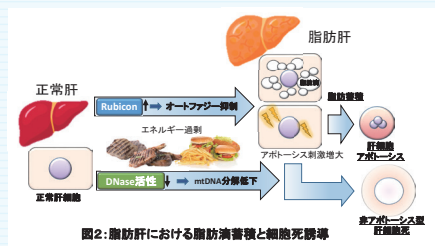


図2: 脂肪肝における脂肪滴蓄積と細胞死誘導



特 許

論 文

Hikita H, Kodama T, Shimizu S, Li W, Shigekawa M, Tanaka S, Hosui A, Miyagi T, Tatsumi T, Kanto T, Hiramatsu N, Morii E, Hayashi N, Takehara T. Bak deficiency inhibits liver carcinogenesis: a causal link between apoptosis and carcinogenesis. *J Hepatol.* 2012 Jul;57(1):92-100. doi: 10.1016/j.jhep.2012.01.027.
 Rubicon inhibits autophagy and accelerates hepatocyte apoptosis and lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease in mice. Tanaka S, Hikita H, Tatsumi T, Sakamori R, Nozaki Y, Sakane S, Shiode Y, Nakabori T, Saito Y, Hiramatsu N, Tabata K, Kawabata T, Hamasaki M, Eguchi H, Nagano H, Yoshimori T, Takehara T. *Hepatology.* 2016 Dec;64(6):1994-2014. doi: 10.1002/hep.28820.
 DNase II activated by the mitochondrial apoptotic pathway regulates RIP1-dependent non-apoptotic hepatocyte death via the TLR9/IFN-β signaling pathway. Saito Y, Hikita H, Nozaki Y, Kai Y, Makino Y, Nakabori T, Tanaka S, Yamada R, Shigekawa M, Kodama T, Sakamori R, Tatsumi T, Takehara T. *Cell Death Differ.* 2019 Mar;26(3):470-486. doi: 10.1038/s41418-018-0131-6. Epub 2018 May 31. PMID: 29855540

参考URL

https://www.amed.go.jp/news/release_20160913-02.html

キーワード ▶ 細胞死、アポトーシス、オートファジー、肝線維化、肝発癌