

## NEWS RELEASE

# 進行した非アルコール性脂肪肝炎の病態の一端を解明

肝臓に脂肪を蓄積できなくなる状態は病態をさらに悪化させる

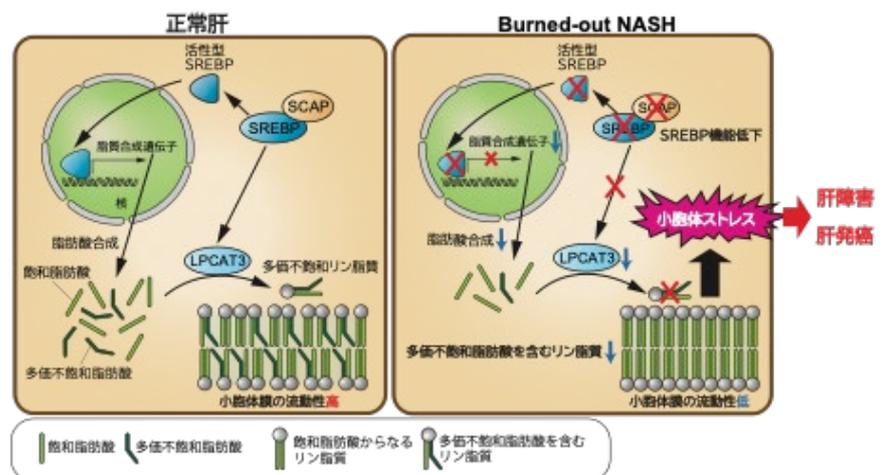
- 非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)の進行した病態である burned-out NASH では、脂質代謝をつかさどる転写因子 SREBP の機能が低下することで脂質合成が低下しており、その結果、生体膜の重要な構成成分であるリン脂質に異常をきたすことで病態進展を加速させている可能性を見出しました。
- リン脂質の補充や是正が、進行 NASH の治療法の一つとなることが期待されます。

### 【概要】

三重大学大学院医学系研究科消化器内科学の中川勇人教授、東京大学医学部附属病院消化器内科の川村聡特任臨床医、松下祐紀大学院生、小池和彦名誉教授、藤城光弘教授らの研究グループは、進行 NASH の一病態である burned-out NASH において、脂質合成の司令塔である SREBP<sup>1)</sup> を介した脂質合成機能低下の結果、リン脂質<sup>2)</sup> 組成の変化を介して病態を悪化させていることを、マウスモデルや臨床検体を用いて明らかにしました。また、リン脂質の補充やリン脂質組成の是正が進行 NASH の治療法の一つとなる可能性を示しました。本研究成果は米国医学研究雑誌「The Journal of Clinical Investigation」に掲載されました。

### 【背景】

NASH は、肝臓への脂肪沈着(脂肪肝)を基盤として、炎症・線維化を伴い、肝硬変や肝臓癌へと至る進行性の疾患です。しかし肝線維化が進行した NASH では、肝組織中の脂肪沈着はむしろ減少・消失し、“burned-out NASH” と呼ばれる状態となり、かえって肝硬変や肝臓癌のリスクが高まることが知られています。しかし、burned-out という現象が NASH の病態進展においてもつ意義はほとんどわかっていませんでした。



### 【研究内容】

私たちはこれまで、肝臓における脂質合成の司令塔である SREBP を阻害することによって肝脂肪蓄積量を減少させれば、NASH の病態がよくなるのではないかと考え、研究を行ってきました。本研究では NASH 肝臓マウスモデルにおいて SREBP 活性化に必須の分子である SCAP<sup>3)</sup> という分子を肝臓で欠損させ、脂質合成を強力に阻害することによって NASH 進展・発癌が抑制できるかを検討しました。その結果、予想通り肝臓における脂肪蓄積量は減少しましたが、肝臓の程度はむしろ悪化し、burned-out NASH に似た肝硬変を発症するとともに肝臓癌が著明に促進されるという、全く予想に反する結果となり

ました。

そのメカニズムとして、SREBP 機能低下によって、生体膜の重要な構成成分であるリン脂質の組成に大きな変化が生じ、小胞体<sup>4)</sup>の膜流動性が阻害されることによって、強い小胞体ストレス<sup>5)</sup>が生じていることがわかりました。また、リン脂質の中でも多価不飽和脂肪酸を含むホスファチジルコリンの低下が顕著であり、その原因として SREBP 機能低下に伴う脂肪酸合成低下に加えて、脂肪酸をリン脂質に組み込む酵素である LPACT3<sup>6)</sup>の発現低下が寄与していることを見出しました。実際に burned-out NASH を模倣した本マウスモデルに対して、リン脂質の補充や LPACT3 発現回復によるリン脂質組成の是正を行うことで、病態が改善しました。また重要な点として、NASH 患者さんの肝生検検体を用いた解析においても、肝線維化の進行とともに SREBP 経路の活性低下や LPCAT3 の発現低下が生じていることがわかりました。すなわち今回のマウスモデルと同様の現象が、進行した NASH の患者さんにも生じていることが示唆されました。

### 【今後の展望】

現在のところ NASH に対して保険適用となっている薬剤はありません。しかし最近、ヒト NASH においても病態進展とともにリン脂質組成が変化することが報告されており、本研究結果と合わせて、リン脂質の補充やリン脂質への脂肪酸組み込み異常の是正が、進行 NASH の治療法の一つとなると期待されます。また現在 NASH に対して脂質生合成経路を標的とした薬剤の開発が盛んに行われていますが、今回の研究結果から、過剰かつ広範な脂質生合成阻害はかえって病態を悪化させる可能性も示唆されました。このことは今後の薬剤開発において重要な示唆を与えると思われる。加えて、初期の NASH と burned-out NASH では、病態における脂質代謝経路の働きが大きく変化しており、将来的には個々のステージに応じて、より個別化された治療戦略が必要になると考えられます。

※本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)肝炎等克服実用化研究事業、文部科学省科学研究費助成事業、ブリストル・マイヤーズ スクイブ研究助成、武田科学振興財団、内藤記念科学振興財団、ライフサイエンス振興財団、細胞科学研究財団、三菱財団、医用薬物研究奨励富岳助成金(以上、東京大学在籍中採択)、上原記念生命科学財団、ノバルティス科学振興財団(以上、三重大学異動後採択)の支援を受けて行われました。

### 【用語解説】

1) SREBP (sterol regulatory element-binding protein): 転写因子の一つで、脂肪酸合成やコレステロール合成および取り込みに関わる様々な酵素の発現を制御しており、脂質生合成の司令塔の役割を担っている。

2) リン脂質: 構造中にリン酸エステル部位をもつ脂質の総称。両親媒性を持ち、脂質二重層を形成して細胞膜や小胞体膜など生体膜の主要な構成成分となるほか、生体内でのシグナル伝達にも関わる。2本の脂肪酸が結合しており、その組み合わせによって多くの分子が存在し、中でも多価不飽和脂肪酸を含むリン脂質は生体膜の流動性に重要な役割を果たす。

3) SCAP (SREBP cleavage-activating protein): SREBP に結合するタンパク質で、SREBP が活性化される際に、小胞体からゴルジ体へ輸送されるのに必要な分子。SCAP が欠損すると、SREBP がほとんど機能しなくなる。

4) 小胞体: 細胞小器官の一つで、タンパク質の合成、折り畳み、輸送などの役割を担っている。これらの小胞体の機能を維持するには小胞体膜の流動性が必要となるが、流動性の低下によって異常なタンパク質が小胞体に蓄積すると、小胞体ストレスを引き起こす。

5) 小胞体ストレス: 小胞体内腔に高次構造の異常なタンパク質や正常な修飾を受けていないタンパク質が蓄積した状態のこと。過剰な小胞体ストレスは細胞死の原因となる。

6) LPCAT3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3): 主要な生体膜リン脂質であるホスファチジルコリンに不飽和脂肪酸を導入する酵素。

【論文情報】(論文発表の場合)

掲載誌: The Journal of Clinical Investigation

掲載日: 2022年4月5日(現地時間)

(<https://www.jci.org/articles/view/151895>)

論文タイトル: Inhibiting SCAP/SREBP exacerbates liver injury and carcinogenesis in murine nonalcoholic steatohepatitis

著者: 川村聡、松下祐紀、黒崎滋之、丹下瑞季、藤原直人、早田有希、早河翼、鈴木伸三、畑昌宏、坪井真代、岸川孝弘、木下裕人、中塚拓馬、佐藤雅哉、工藤洋太郎、星田有人、榎村敦詩、江口暁子、池上恒雄、平田喜裕、上杉志成、建石良介、立石敬介、藤城光弘、小池和彦、中川勇人

<本件に関するお問合せ>

三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授 中川勇人

TEL: 059-232-1111 E-mail: [nakagawah@med.mie-u.ac.jp](mailto:nakagawah@med.mie-u.ac.jp)