

脂肪肝から肝炎発症の引き金となる細胞死を解明 —脂肪性肝炎の予防や治療法の開発に期待—

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は、アルコールをほとんど飲まない人が、脂肪肝から肝炎を発症し、やがては肝硬変、肝癌へと進展しうる疾患です。メタボリックシンドロームの肝臓の表現型の一つと考えられており、未だ有効な治療法は確立されていません。特に脂肪肝の中でどのような細胞死が起こり、NASH 発症への引き金を引いているのかについてはこれまで不明でした。

今回、国立国際医療研究センター研究所の研究グループは、マウスを用いた研究から、フェロトーシスと呼ばれる特殊な細胞死が、脂肪肝から NASH 発症への引き金を引いていることを明らかにしました。

これまでに NASH の病態を模倣するモデルマウスは数多く報告されていますが、今回の研究は、コリン欠乏エチオニン添加食餌を投与するモデルマウスでは極めて短期間に脂肪肝となり肝炎を発症することに着目し、その際に起こる細胞死について詳しく調べました。その結果、鉄依存的、過酸化脂質依存的な細胞死として報告されていたフェロトーシスが、脂肪肝内で最も早く起きる細胞死であることを突き止めました。また、フェロトーシスを阻害することで肝炎の発症をほぼ完全に抑制できることを示しました。

本研究成果は NASH 発症におけるフェロトーシスの関与を初めて明確に示したものであり、今後、フェロトーシス研究を通して、NASH の新しい予防法や治療法の開発につながることを期待されます。

NASH では、脂肪を過剰に蓄積した肝細胞が死ぬことで、肝炎が起きることが予想されたことから、本研究では、脂肪肝から NASH が発症する過程で、どのような細胞死が起きているのかを詳細に調べました。まず、細胞死の様式はアポトーシスとネクローシス（壊死）に大別されるため、肝臓内でどちらの細胞死が起きているのかを簡便に調べられる方法を開発しました（図 1）。

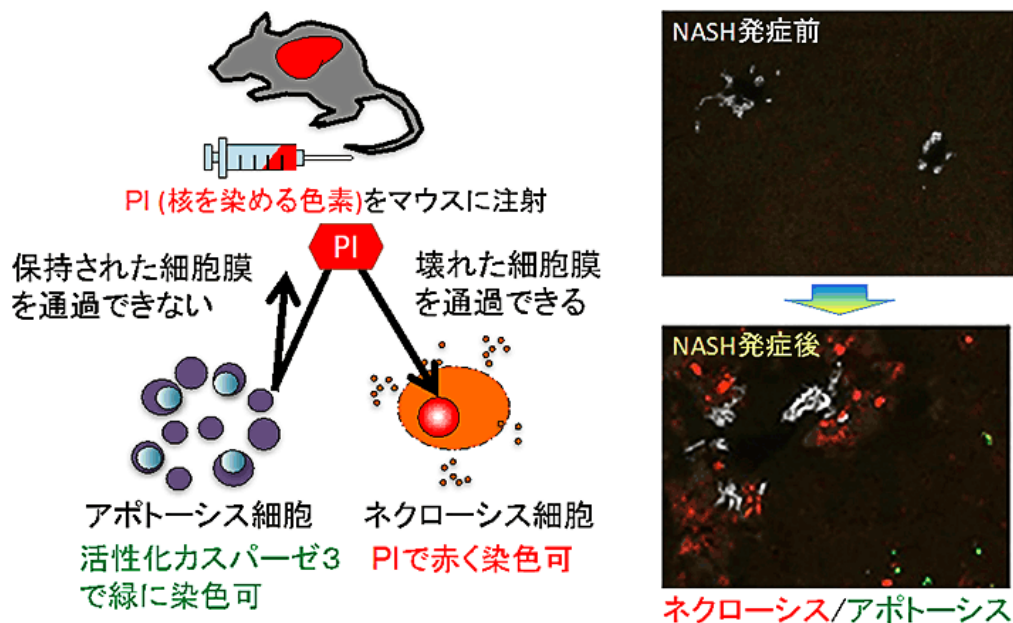


図1 ネクローシスとアポトーシスの肝臓内での検出法（左）と NASH 発症後の解析像（右）

（左）マウスの尾の静脈よりヨウ化プロピジウム（PI）を投与すると、細胞膜が崩壊したネクローシス細胞に入り込み核を染めるが、細胞膜が保持されたアポトーシス細胞では通過できず染色されない。一方、アポトーシス細胞は死の実行因子である活性化カスパーゼ3で染色することが可能である。

（右）NASH 発症前の肝臓ではアポトーシスもネクローシスも認められないが、発症後には両細胞死が混在した状況にあることがわかる。

この方法を用いて、コリン欠乏エチオン添加食餌による NASH モデルマウスの肝臓を調べたところ、NASH 発症後にはアポトーシスとネクローシスの両方の細胞死が混在した状態にあることがわかりました。そこで、どちらの細胞死が先に起きているのかを食餌投与後から時間を追って調べたところ、ネクローシスが先行して起きることで肝炎を発症していることが明らかとなりました。

さらに詳細に、どのような様式のネクローシスが NASH 発症の引き金となっているのかを調べるため、特定の細胞死のみを阻害するような遺伝子改変マウスや阻害剤を用いて検討しました。その結果、ネクロプトーシスと呼ばれる計画的細胞死を阻害しても、肝細胞死は抑制できずに肝炎を発症しましたが、フェロトーシスと呼ばれる計画的細胞死を阻害した場合、肝細胞死は抑制されるとともに、その後の炎症もほぼ完全に抑制されました。

これまでに線維化や発癌といった NASH 発症後の病態の進展には、ネクロトーシスやアポトーシスといった計画的細胞死が関与するという報告はありましたが、NASH 発症の直接の引き金となる細胞死については不明でした。本研究成果は、脂肪肝から NASH を発症する起点にフェロトーシスという細胞死が関与することを、モデルマウスを用いた実験系で初めて明示しただけでなく、フェロトーシスの実行分子が NASH の予防や治療のための標的となりうることを示すものです（図 2）。

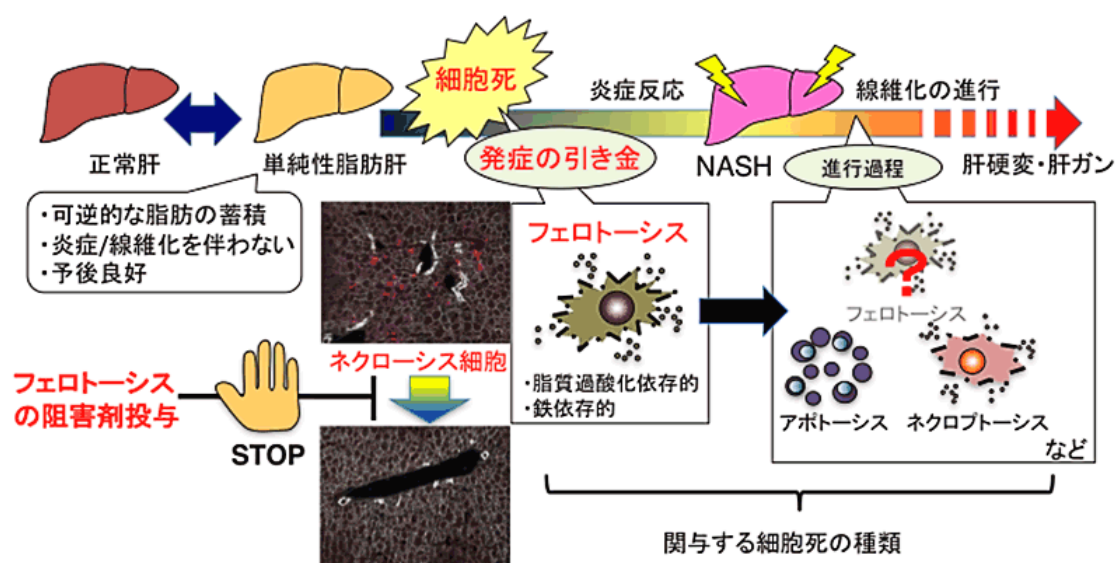


図 2 脂肪肝からの NASH 発症に関わる細胞死のモデル図

NASH の病態形成には、これまでに様々な細胞死が関与することが報告されてきましたが、私たちは脂肪肝でフェロトーシスと呼ばれる計画的細胞死が起こることで、肝炎の引き金が引かれることを、マウスを用いた研究から明らかにしました。フェロトーシスを阻害することにより、発症の予防のみならず、病態進展の抑制が期待されます。

(日文全文 https://www.amed.go.jp/news/release_20190618.html)

文 JST 客观日本编辑部