

大阪科学・大学記者クラブ 御中
(同時資料提供先：科学記者会)

2020年4月17日
大阪市立大学

脂肪肝炎の新たな治療法開発に期待！ サイトグロビンの発現と肝線維化の関係が明らかに

<本研究のポイント>

- ◇ サイトグロビンが肝線維化の早期診断指標になる可能性
- ◇ 肝線維化を誘導する物質がサイトグロビンの発現を低下させ、過剰なコラーゲン産生を促すことが明らかに
- ◇ サイトグロビンの発現誘導剤を用いた肝線維化に対する新たな治療法開発に期待

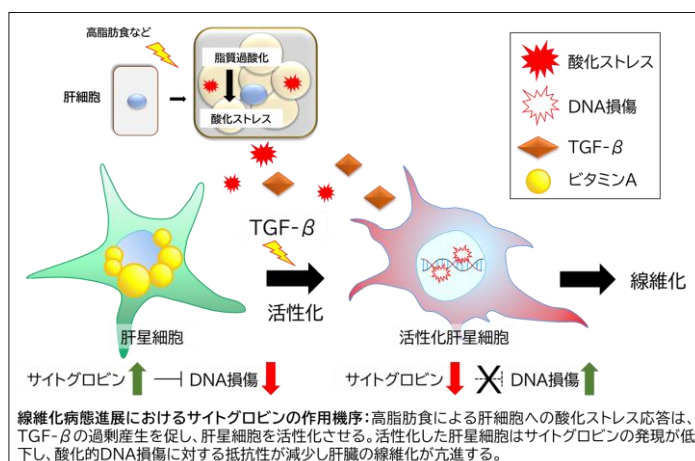
<概要>

大阪市立大学大学院医学研究科・肝胆膵病態内科学の河田 則文教授、松原 三佐子特任講師、翁 良徳大学院生らの研究グループは、肝障害を改善する可能性が期待されているサイトグロビンが酸化ストレスで生じる DNA 損傷から細胞を保護する役割があることを明らかにしました。

ウイルスや飲酒、肥満が原因で生じる肝線維化は難治性疾患であり、治療をしなかった場合は肝硬変へと進展し、その2~8%は肝がんを発症します。先行研究にてサイトグロビンに肝障害を改善する可能性があることは報告されていますが、肝線維化との関連については明らかにされていませんでした。

そこで本研究では、脂肪肝患者の肝線維化とサイトグロビンの発現変動を調べたところ、肝線維化の進展に伴い、線維化促進因子である transforming growth factor (TGF)- β の過剰産生とサイトグロビンの発現量の減少が観察されました。また、サイトグロビン発現の低い患者では、酸化的 DNA 損傷が増加することを発見しました。この結果は、サイトグロビンが肝線維化の早期診断指標になる可能性を示唆しており、初期段階から治療に取り組むことが可能になるだけでなく、今後サイトグロビンの発現誘導剤を用いた新たな治療法の開発につながる大きな成果といえます。

本研究成果は2020年4月21日(火)14時(日本時間)に国際学術誌「Journal of Hepatology」(IF=18.946)に掲載される予定です。



肝硬変は長期にわたって肝臓に慢性的な炎症が起こり、組織の破綻と修復が繰り返され、結合組織が沈着する難治性疾患です。原因は様々ですが一旦、肝硬変に至ると根治療法はありません。そのため、病態形成のメカニズムに基づく抗線維化治療薬の開発が急務であります。今後、本研究成果を足掛かりに新しい治療戦略の開発に繋がるよう研究を継続します。



翁 良徳大学院生

■掲載誌情報

【雑誌名】 Journal of Hepatology (IF= 18.946)

【論文名】 TGF- β -driven reduction of cytoglobin is associated with oxidative DNA damage of stellate cells in non-alcoholic steatohepatitis

【著者】 Yoshinori Okina¹, Misako Sato-Matsubara^{1,2}, Tsutomu Matsubara³, Atsuko Daikoku¹, Lisa Longato⁴, Krista Rombouts⁴, Le Thi Thanh Thuy¹, Hiroshi Ichikawa⁵, Yukiko Minamiyama⁶, Mitsutaka Kadota⁷, Hideki Fujii¹, Masaru Enomoto¹, Kazuo Ikeda³, Katsutoshi Yoshizato², Massimo Pinzani⁴, and Norifumi Kawada¹

1 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学、2 大阪市立大学大学院医学研究科合成生物学寄附講座、3 大阪市立大学大学院医学研究科機能細胞形態学、4 ユニバーシティ・カレッジ・ロンドン、5 同志社大学 生命医科学部、6 京都府立大学大学院生命環境科学研究科、7 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター

【掲載 URL】 未定

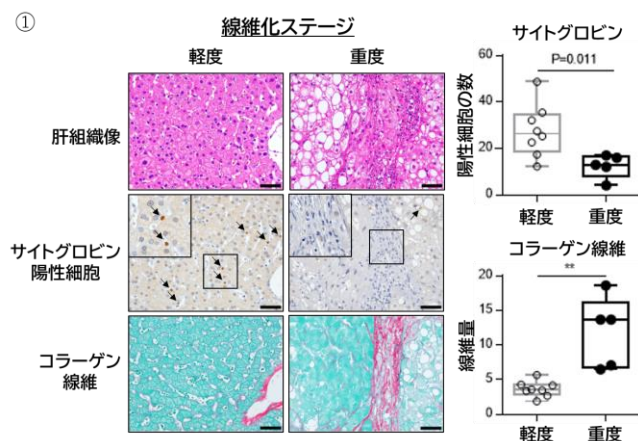
<研究の背景>

抗ウイルス性治療薬の開発によりウイルス性肝炎は減少していますが、メタボリックシンドロームを背景に発症する肝線維化を伴う非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は近年増加の一途を辿っています。しかし、NASH に対する十分なエビデンスに基づいた治療法は確立されるに至っていません。肝臓が障害を受けると肝星細胞が活性化してコラーゲンの産生が亢進し、原因が除去されない場合、組織の癒痕化を生じ肝機能が著しく低下する肝硬変へと進行します。そのため、活性化肝星細胞は抗線維化治療法の標的となる細胞として近年注目され、盛んに研究が行われています。

本研究グループが以前発見したサイトグロビンは哺乳類第 4 番目のグロビンタンパク質であり、肝臓では肝星細胞でのみ発現します。これまでにサイトグロビンが肝障害を改善する可能性があることを報告しました。しかしながら、活性化肝星細胞におけるサイトグロビンの生理作用および発現制御機構は未だ不明なままでした。

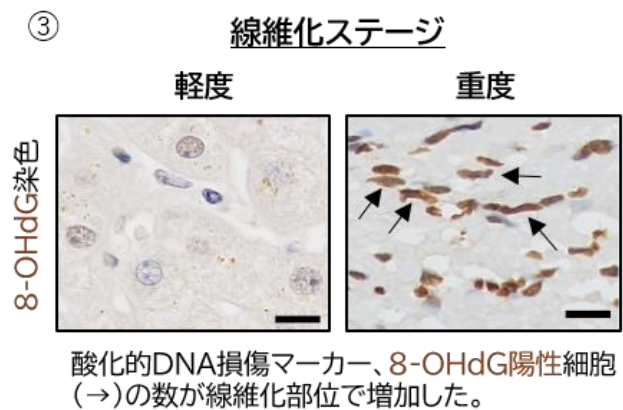
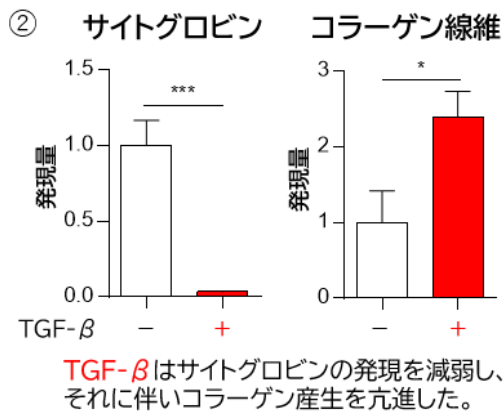
<研究の内容>

本研究チームは、脂肪肝患者における肝線維化の病態とサイトグロビンの発現変動を調べました。その結果、①肝線維化の進展に伴い、サイトグロビンの発現量が低下することを発見しました。このことはサイトグロビンが、肝線維化の早期診断マーカーになりうる可能性を示しています。②肝星細胞活性化の強力な誘導因子、TGF- β はサイトグロビンの発現を抑制し、それに伴い過剰なコラーゲン産生を促しました。③サイトグロビン発現の低い患者では、酸化的 DNA 損傷が増加することが分かりました。今後、サイトグロビン発現の誘導剤を用い



肝線維化が軽度の患者に比べて重度の患者の肝臓組織ではサイトグロビン陽性細胞(→、四角枠は拡大図)が減少した(左)。統計グラフ(右); サイトグロビン陽性細胞の数(上)、コラーゲン線維量(下)。

て、肝線維化の改善に向けた新しい治療法の開発が期待されます。



<今後の展開>

本研究チームは肝星細胞の酸化的 DNA 損傷が肝線維化病態進展の一因であることを明らかにしました。この研究結果は、サイトグロビンが肝線維化の早期診断指標になることを示唆しており、初期段階から治療に取り組むことが可能になると期待されます。さらに、本研究チームは今回の研究成果を足掛かりに、サイトグロビンの発現誘導剤を開発し、活性化肝星細胞を標的とした新しい抗線維化治療法の開発に役立てたいとしています。

<資金情報>

本研究は下記の資金援助を得て実施されました。

科学研究費助成事業『新規肝硬変治療薬の開発を目指した星細胞脱活性化の分子機序解析』(15K08314)、『星細胞におけるサイトグロビン発現調節技術の確立による脱線維化治療法開発』(16H05290)。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 『星細胞の活性化制御を基軸とする肝硬変治療薬の開発』(18fk0210004h0003)、『リコンビナント Cytoglobin を用いた脱肝線維化治療薬開発に関する研究』(19fk0210050h0001)

<特許情報>

この研究で発明された『サイトグロビン発現増強剤』(特許 6675150) に関して特許を取得しています。

【研究内容に関する問合せ先】

大阪市立大学大学院肝胆膵病態内科学
担当：松原 三佐子
TEL：06-6645-3905
E-mail：mmatsubara@med.osaka-cu.ac.jp

【ご取材に関する問合せ先】

大阪市立大学 広報課
担当：上嶋 (かみしま)
TEL：06-6605-3411
E-mail：t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp