

「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療
実現のための技術創出」

平成 26 年度採択研究代表者

H26 年度
実績報告書

小川 佳宏

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
教授

細胞間相互作用と臓器代謝ネットワークの破綻による組織線維化の制御機構の解明
と医学応用

§ 1. 研究実施体制

(1)「小川」グループ

- ① 研究代表者:小川 佳宏 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・臓器代謝ネットワークの破綻による NASH の分子機構の解明
 - ・NASH のバイオマーカーと創薬ターゲット候補分子の探索
 - ・バイオマーカーと創薬ターゲット候補分子の機能的意義・臨床的意義の検証

(2)「眞鍋」グループ

- ① 主たる共同研究者:眞鍋 一郎 (東京大学医学部附属病院、講師)
- ② 研究項目
 - ・炎症細胞動態の解析

(3)「柳田」グループ

- ① 主たる共同研究者:柳田 素子 (京都大学大学院医学研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・肝臓の線維化を担う細胞の系譜追跡実験
 - ・肝臓の線維化を担う細胞の単離実験

(4)「箕越」グループ

① 主たる共同研究者: 箕越 靖彦 (自然科学研究機構生理学研究所、教授)

② 研究項目

- ・臓器代謝ネットワークにおける神経メラノコルチン系の機能的意義の解明
- ・基盤技術としての DREADD 法の確立

§ 2. 研究実施の概要

研究代表者らは既に、独自に開発した非アルコール性脂肪肝炎（NASH）マウスやヒト NASH 症例において、細胞死に陥った肝実質細胞をマクロファージが取り囲んで貪食・処理する組織学的構造（hepatic crown-like structures: hCLS）を同定し、これが起点となって脂肪肝から NASH に進展する可能性を提唱してきた。平成 26 年度は、NASH マウスの肝臓を用いて hCLS 特異的に発現する遺伝子群のスクリーニングを試みた。分泌因子に注目し、NASH マウスの血清あるいは血漿中の蛋白量の測定により、NASH の発症や重症度を反映するバイオマーカーとしての有用性を検討した。臨床的意義の検証のために、肝生検組織診断により診断が確定した NASH・NAFLD の症例のリクルートを開始した。

研究代表者らが開発した NASH マウスは、既に臨床応用されている薬剤の NASH における治療効果の検討（ドラッグリポジショニング）に有用である。今年度は、高脂血症治療薬として使用されているエイコサペンタエン酸（EPA）製剤の治療効果を検討した（図）。EPA 製剤は、高脂血症と脂肪肝を改善するとともに hCLS 形成や肝臓線維化を有意に抑制した。NASH 発症後の肝臓線維化抑制作用においても有効性が確認され、hCLS 形成を強力に抑制した。今後、ヒト NASH に対する EPA 製剤の臨床的意義の検証が期待される（PLoS ONE 10: e0121528, 2015）。

マクロファージは体中の全ての組織に存在し、疾患の進行過程において多彩な機能を有する。本研究では、マクロファージの多様性と組織線維化における機能的意義を明らかにする。今年度は、次世代シーケンサーを用いてマウスの

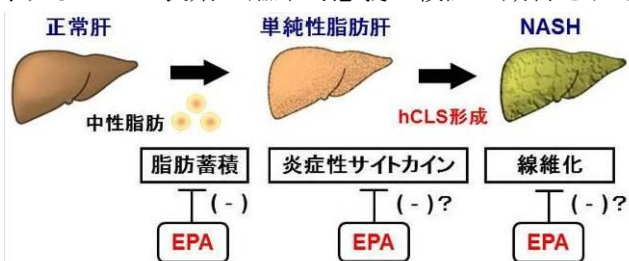


図. NASHの発症・進展に対するEPAの作用

脂肪組織、肝臓、脳のマクロファージにおける遺伝子発現を網羅的に解析し、マクロファージにおける遺伝子発現パターンは組織により大きく異なること、病態により遺伝子発現が大きく変化することが明らかになり、各組織のマクロファージに特徴的な遺伝子発現が確認された。

組織線維化を担う線維芽細胞も組織により大きく異なるが、実態は明らかではない。本研究では、肝臓の組織線維化を担う線維芽細胞の由来を同定し、これを単離して遺伝子発現パターンを網羅的に解析する。今年度は、一旦細胞が標識されると消えない細胞標識法を用いて条件検討した。又、組織線維化担当細胞が緑色に光るマウスから細胞を単離し、得られたサンプルの質・量を確認した。

脂肪組織や肝臓の糖脂質代謝や線維化の中枢性制御機構の解明に向けて、視床下部メラノコルチンの拮抗ペプチドあるいは活性化薬を脳室内投与したマウスより脂肪組織と肝臓を採取し、炎症性サイトカインや線維化関連遺伝子の発現を検討した。又、薬物により特定の神経細胞を活性化を可能にする DREADD 法の導入に必要なレンチウイルスベクターの作製とマウスの交配準備を進めた。

【今年度の代表的な原著論文】

K. Konuma, M. Itoh, T. Suganami, S. Kanai, N. Nakagawa, T. Sakai, H. Kawano, M. Hara, S. Kojima, Y. Izumi, Y. Ogawa. Eicosapentaenoic acid ameliorates non-alcoholic steatohepatitis in a novel mouse model using melanocortin 4 receptor-deficient mice. **PLoS ONE** 10: e0121528, 2015.