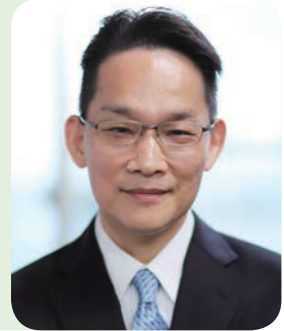


肝臓における分解機構と疾患発生の仕組み

大阪大学 大学院医学系研究科 教授

竹原 徹郎

(お問い合わせ先) TEL: 06-6879-3621 E-MAIL: office@gh.med.osaka-u.ac.jp



研究の背景

肝臓は日本で毎年約3万人の患者さんが亡くなる病気で、その原因はウイルス性肝炎や非アルコール性脂肪肝炎、アルコール性肝障害など多岐にわたります。このような、肝臓を発症する過程に共通してみられる「肝炎」では、肝細胞が自発的に死ぬ「肝細胞アポトーシス」という現象が重要であり、これが持続するだけで肝臓に腫瘍が形成されることを、私たちは明らかにしてきました(図1)。肝炎のうち非アルコール性脂肪肝炎を引き起こす脂肪肝は最も頻度の高い肝疾患ですが、そもそもなぜ肝細胞に脂肪がたまるのか、そしてなぜ肝細胞が死んでいくのか、そのメカニズムはよく理解されていませんでした。

研究の成果

細胞の中で不要なものを分解する機構に「オートファジー」があります。私たちはオートファジーのブレーキ役である「ルビコン」というタンパク質が脂肪肝を発症するマウスの肝臓で増加していることを見出しました。脂肪肝の患者さんの肝臓でも、ルビコンは増加していました。一方、ルビコンを欠損するマウスを作製すると、そのマウスでは、脂肪肝によって引き起こされる肝細胞アポトーシスが軽減しました。さらに、驚いたことに、ルビコンが存在しない肝細胞では脂肪の分解が亢進していることもわかりました。ルビコンは肝臓のオートファジーを抑制することにより、アポトーシスを促進するとともに、脂肪の分解を抑制していたのです(図2)。

今後の展望

アポトーシスは多細胞生物が不要な細胞を死に至らしめる現象、オートファジーは細胞が細胞内小器官やタンパク質を処理する機構であり、いずれも生体にとっては細胞や物質の分解機構です。両者は相互に関連し、その変調が疾患の発症に関与していることが解ってきました。また、肝臓では、オートファジーがアポトーシスを抑制し、脂肪分解に関与していることが明らかになりました。脂肪肝ではオートファジーを抑制するルビコンが過剰に働いているので、ルビコンの働きを抑制する薬を開発することができれば、脂肪肝を軽減し、さらに脂肪肝から「肝炎」の発症を抑制する、一石二鳥の治療法が開発できるかもしれません。

関連する科研費

2007-2008年度 萌芽研究「非アルコール性脂肪性肝疾患と肝硬変におけるオートファジーの解析とその意義の解明」

2009-2011年度 挑戦的萌芽研究「非アルコール性脂肪肝炎における肝細胞死とBcl-2ネットワーク」

2011-2013年度 基盤研究(B)「肝細胞癌の発生と進展におけるオートファジーの意義と制御機構の解析」

2014-2017年度 基盤研究(A)「肝発癌過程におけるアポトーシスとオートファジーの統合解析と新規治療法の開発」

2016-2017年度 新学術領域研究(研究領域提案型)「肝細胞と脂肪細胞におけるRubiconを介した脂肪代謝の制御」

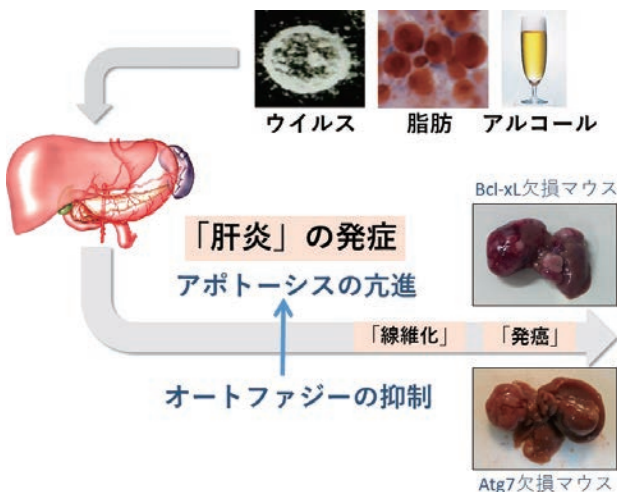


図1 肝炎からの肝臓の線維化・発癌過程におけるアポトーシスとオートファジーの役割

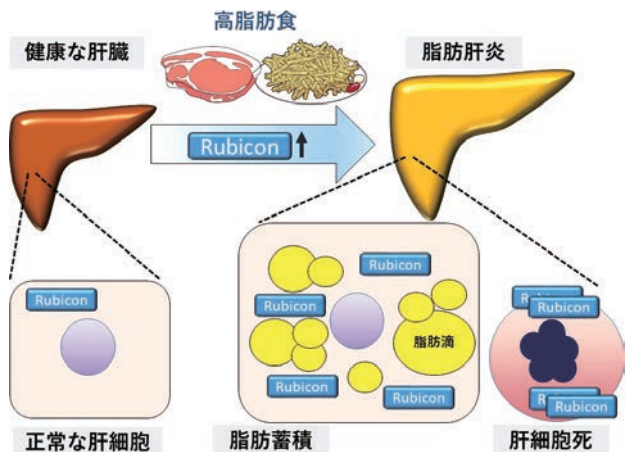


図2 高脂肪食は肝細胞のRubicon (ルビコン) を増加させ、脂肪分解を抑制し、細胞死を促進する