

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15771

研究課題名（和文）脂肪性肝疾患における肝再生機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of liver regeneration mechanism in fatty liver disease

研究代表者

星川 恭子（Hoshikawa, Kyoko）

山形大学・医学部・助教

研究者番号：20613053

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：これまで我々は、EGFファミリーに属する増殖因子であるEpiregulinが、肝再生に寄与することを明らかにしてきた。今回我々はEpiregulin遺伝子欠損マウスを用い、NASH病態進展におけるEpiregulinの影響について検討した。食餌負荷によるNASHモデルEpiregulin遺伝子欠損マウスでは、肝内炎症および肝線維化の程度が軽減していた。今回の結果からは、肝障害時の肝再生に寄与する増殖因子であるEpiregulinがNASH病態の進展の過程で肝線維化進展に寄与している可能性が示唆され、詳細な機構についてさらに検討をすすめたいと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂肪性肝疾患の有病率は本邦において増加しているが、未だ有効な治療薬が存在しない。こうした背景のもと、我々は肝障害時の肝再生に寄与する増殖因子であるEpiregulinが脂肪肝の肝線維化の進展に関与している可能性を明らかにした。脂肪肝における当該増殖因子の肝再生/肝線維化への関与およびその機構が明らかになれば、未だ有効な治療薬が存在しない脂肪性肝疾患の治療薬のターゲットとなり得る可能性があり、臨床的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined the effects of Epiregulin on NASH pathological progression using epiregulin gene deficient mice. In the epiregulin gene deficient mice with diet induced NASH, the degree of intrahepatic inflammation and liver fibrosis was reduced compared with WT. These results suggest that Epiregulin, a growth factor that contributes to liver regeneration during liver damage, may contribute to the progression of liver fibrosis in the process of progress of NASH disease, and we aim to further examine the detailed mechanism.

研究分野：消化器内科学

キーワード：非アルコール性脂肪肝炎 肝再生

1. 研究開始当初の背景

脂肪性肝疾患の有病率は肥満人口の増加を背景に全世界的に上昇している。とくに非アルコール性脂肪性肝炎 (Nonalcoholic Steatohepatitis: NASH) では、肝硬変への進展から最終的に肝発癌に至る。さらに、NASH の予後規定因子として肝線維化は最も重要だと考えられている。これまで、肝線維化の研究は盛んにおこなわれてきたが、その過程における肝再生、特に肝再生に關与する液性因子の肝線維化進展への關与についてはほとんど解明されていない。これまで申請者らは、肝再生に寄与する液性因子の研究から、EGF ファミリーに屬する増殖因子である Epiregulin が、肝前駆細胞の出現を促進させて肝再生に寄与することを *in vivo* の検討で明らかにしてきた。肝線維化と肝再生はまさに、表裏一体の關係であるが、肝線維化の過程における肝再生機構についての關与については解明不十分な点が多い。

これらの學術的背景を踏まえ、申請者らは、「脂肪性肝疾患を背景とした肝線維化の過程において肝再生機構はどのように關与しているのだろうか」という問いを持つに至った。

2. 研究の目的

研究課題の大きな問いに答えるべく、本研究では基礎的検討として、「NASHモデル動物を用い、脂肪性肝疾患を背景とした肝線維化に対する肝再生を促進する増殖因子の關与とその機構を明らかにする」ことを目的とした。

この目的のために、申請者らは以下の仮説を立てた。すなわち、「Epiregulin 遺伝子欠損マウスでは、食事負荷による NASH が増悪するのではないか？」というものである。申請者らはこれまで、増殖因子 Epiregulin が慢性肝障害時の肝再生に促進的に關与することを明らかにしてきたが、この増殖因子が脂肪性肝疾患を背景とした肝障害時にも発現が亢進し、肝再生/肝線維化進展に關与しているのではないかと予想した。

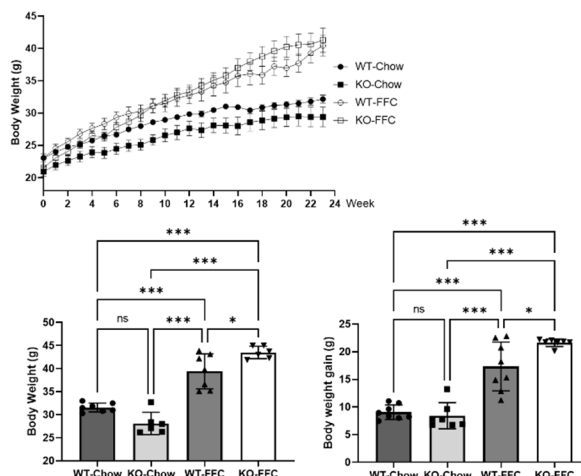
3. 研究の方法

Epiregulin 遺伝子欠損 (KO) マウスを作出、このマウスと対照群としての同腹仔の野生型 (WT) マウスに高脂肪-高フルクトース-高コレステロール (High fat, fructose and cholesterol: FFC) 食あるいは普通食 (Chow) を 24 週間投与し NASH を誘導するとともに対照群マウスを作成する (図 3)。今回用いる FFC 食は改良型高脂肪食で、総エネルギー中の脂肪由来のカロリー比が 40% であり 2% のコレステロールとフルクトースを添加した特殊飼料であり、おおよそ 20-24 週間の投与で肥満および NASH を誘導することが確認されている。

4. 研究成果

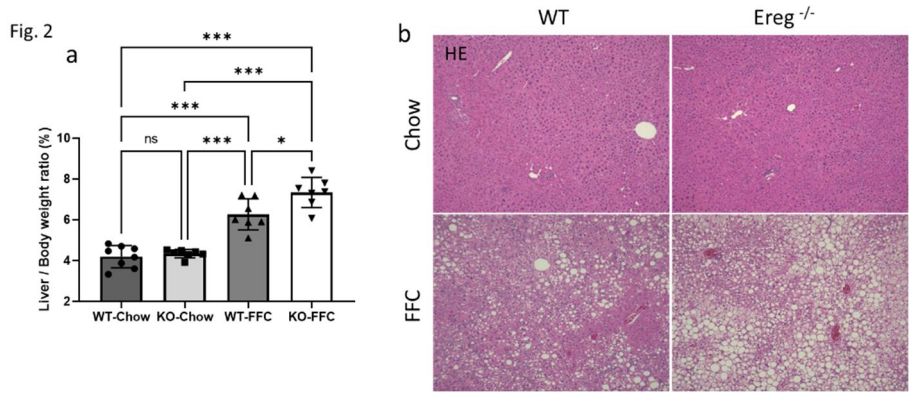
(1) FFC 食餌負荷マウスは、普通食給餌マウスと比較し、給餌期間を通し体重増加を認め肥満を呈した。普通食給餌群では、Epiregulin-KO と WT 間に体重の差はなかったが、FFC 食餌負荷群では、KO マウスで有意に体重が重い結果であった (Fig.1)。

Fig. 1

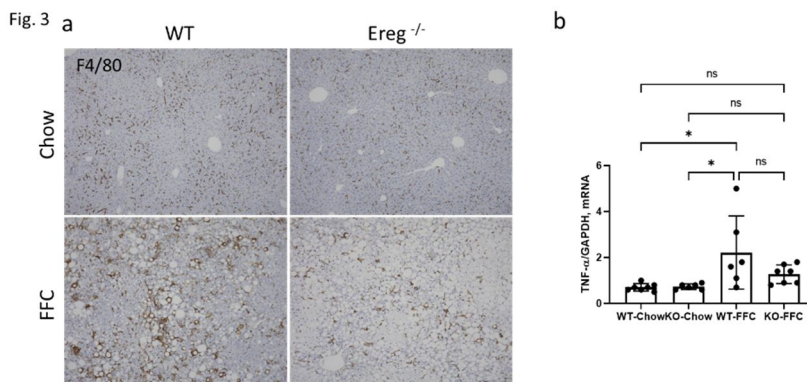


(2) 肝体重比は、WT と比較し KO マウス群で有意に重く、肝の脂肪化は組織学的に KO マウ

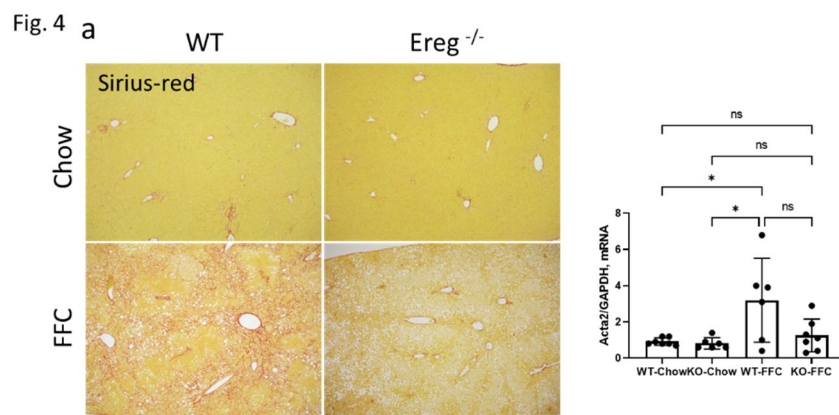
ス群で増強していた。(Fig.2).



(3) 一方肝の炎症についてマクローファージマーカーである F4/80 免疫染色で検討すると,炎症細胞浸潤は KO マウス群で軽減していた. 遺伝子発現解析においても TNF- α の肝内 mRNA 発現が KO マウス群で低下していた(Fig.3).



(4) Sirius-red 染色を用い肝線維化を評価すると, KO マウスで線維化が有意に軽減している所見が確認できた. 同様に線維化マーカーである α -SMA の肝内 mRNA 発現も KO マウス群で低下していた(Fig.4).



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野上健、星川恭子、上野義之
2. 発表標題 Epi regulin 遺伝子欠損マウスの食事誘導性NASHに与える影響
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------