

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20613

研究課題名（和文）線維芽細胞増殖因子23を標的とした新規線維症治療戦略の構築

研究課題名（英文）A novel therapeutic strategy for fibrosis targeting Fibroblast Growth Factor 23

研究代表者

三原 大輝（Mihara, Taiki）

東京大学・大学院農学生命科学研究科（農学部）・助教

研究者番号：70908326

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、線維化に対する新たな治療標的因子として線維芽細胞増殖因子23（FGF23）に着目した。

四塩化炭素誘発性の肝線維症モデルマウスにおいて、血清中のFGF23が増加することを見出し、肝線維化とFGF23の関連があることを見出した。また、肝線維化は肝星細胞からのコラーゲン産生により進行することから、肝星細胞にFGF23を処置したところ、細胞外マトリクスの構築を促進するマトリソームの産生が増加することが明らかとなった。最後に、FGF23シグナルを阻害するため、FGF受容体阻害薬を肝線維症モデルマウスに投与したところ、肝臓線維化と肝機能の障害が有意に抑制された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

未だに線維化に対する効果的な薬剤が開発されていないことから、新たな線維化治療標的を同定することは社会的にも求められている。その中で、近年線維化の増悪因子として着目され始めたFGF23が肝臓線維化に関連すること、FGF23シグナルの阻害が肝臓線維化を抑制したことを見出したことは、新たな線維化治療戦略の基盤構築の一助となると期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we focused on fibroblast growth factor 23 (FGF23) as a new therapeutic target factor against fibrosis.

We found that FGF23 in serum was increased in a mouse model of carbon tetrachloride-induced liver fibrosis, indicating that liver fibrosis is associated with FGF23. Since liver fibrosis progresses by collagen production from hepatic stellate cells, we treated hepatic stellate cells with FGF23. We found that FGF23 treatment increased the production of matrisomes, which promote the construction of the extracellular matrix. Finally, to inhibit FGF23 signaling, we treated mice models of liver fibrosis with an FGF receptor inhibitor, which significantly suppressed liver fibrosis and impaired liver function.

研究分野：薬理学

キーワード：線維化 肝硬変 線維芽細胞増殖因子23 マトリソーム

1. 研究開始当初の背景

線維症は未だ効果的な治療法のない不治の病として人間や動物の脅威とされてきた。線維症の治療薬として長らく研究されてきた腫瘍細胞増殖因子 β (TGF- β) シグナル阻害薬は、副作用の強さから臨床適用に至っておらず、線維症の新規治療標的の探索は急務である。申請者はこれまでの研究成果から、新規治療標的として線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) に着目した。

2. 研究の目的

FGF23 と線維症の関連は数年前から着目され始めたものの大部分は未解明であり、特に肝臓における線維化との関与を示す報告は未だ 1 つもない。そこで本研究は肝臓における FGF23 シグナルを担う細胞群の同定、FGF23 による肝線維化シグナルの全容の解明、FGF23 中和抗体が肝線維症を抑制するか解明することを目的とした。

3. 研究の方法

肝臓線維化モデルとして、四塩化炭素誘発性と胆管結紮性の肝線維症モデルを採用した。具体的には、1 ml/kg の投与量で週 2 回、8 週間の反復腹腔内投与を行った。FGF 受容体阻害薬 Pemigatinib を用いた検討においては、0.3 mg/kg で毎日投与を行った。

また、肝星細胞株を用いた *in vitro* における解析においてはヒト肝星細胞株 LX-2 を使用した。肝星細胞はプラスチックコート上に播種すると活性型のフェノタイプを強めていくことが一般に知られている。FGF23 処置による LX-2 への影響が、活性型へのフェノタイプ変化にマスクされてしまう可能性を考慮し、活性型へのフェノタイプを起こさないとするマトリゲルコーティングを施したプレート上で培養を行った。

4. 研究成果

肝線維症により血清中 FGF23 濃度が増加した

FGF23 が肝臓線維化に関与するかを検証するため、四塩化炭素誘発性肝線維症モデルマウスの血清中 FGF23 濃度を測定したところ、線維化の進行と共に FGF23 濃度が増加した (図 1)。また、四塩化炭素誘発性の肝線維症モデルに特異的な減少ではないことを確認するため、胆管結紮による肝線維症モデルマウスを作製し、同様の検討を行ったところ、同じように血清中 FGF23 濃度の増加が認められた。

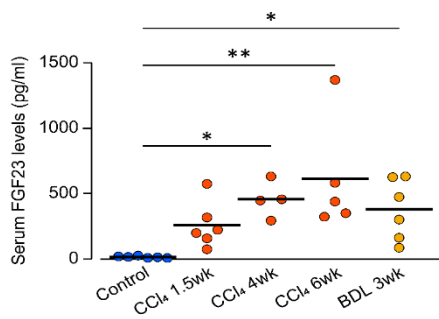


図 1

四塩化炭素誘発性および胆管結紮性の肝臓線維化モデルマウスにおける血清中 FGF23 濃度

FGF23 が処置された肝星細胞ではマトリソーム産生の促進が認められた
肝線維化を主に担う肝星細胞に FGF23 の受容体である FGF 受容体が発現しているかを確認するため、肝星細胞株 LX-2 を用いて FGFR1 ~ 4 の mRNA 発現を検証したところ、FGFR3 の発現が認められた。LX-2 に FGF23 を処置し RNAseq 解析を行ったところ、細胞外マトリクスの構築を補助・促進するマトリソームの発現が増加した (図 2)。

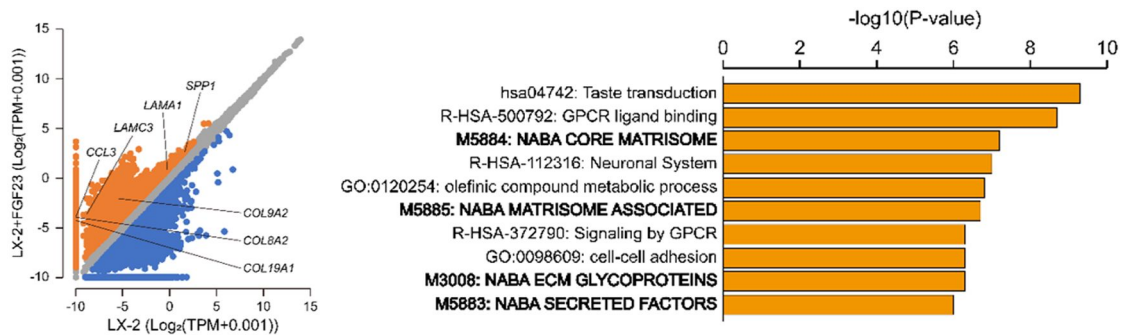


図 2

LX-2 における FGF23 処置によって変動した遺伝子群とその解析

最後に、FGF23 シグナルが肝臓線維化の治療標的になり得るかを検討するため、四塩化炭素誘発性肝臓線維症モデルマウスに FGF 受容体阻害薬 Pemigatinib を投与した。その結果、肝臓におけるコラーゲン量や血液検査における肝数値の増加が、Pemigatinib 投与により有意に抑制された (図 3)。

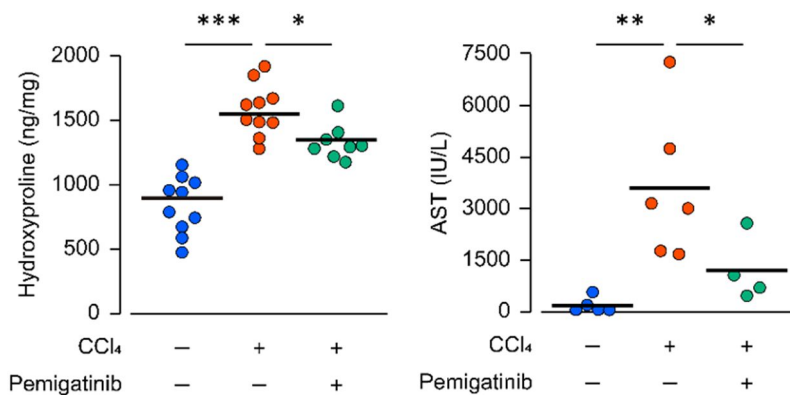


図 3

四塩化炭素誘発性の肝臓線維症モデルマウスにおける FGF 受容体 Pemigatinib の治療効果

以上の ~ より得られた結果から、FGF23-FGF 受容体のシグナルが肝臓線維化の治療標的となり得る可能性が示唆された。特に、in vitro での LX-2 への FGF23 処置がマトリソームの産生を促進した知見は新しい。細胞外マトリクスは従来、主にコラーゲンを中心として考えられてきたが、近年コラーゲン産生や形成を補助するマトリソームも細胞外マトリクスとして捉えるという定義の拡大が注目され始めている。肝臓線維化においても治療標的として着目され始めているため、本研究で得られた知見はこれらの分野に大きく貢献すると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Taiki Mihara, Yoshiharu Tsuru, Masatoshi Hori
2. 発表標題 Novel osteoporosis mechanism: liver-bone crosstalk mediated by fibroblast growth factor 23
3. 学会等名 The Cytokines & ILC4 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taiki Mihara, Yoshiharu Tsuru, Masatoshi Hori
2. 発表標題 Novel osteoporosis mechanism: liver-bone crosstalk mediated by fibroblast growth factor 23
3. 学会等名 JSICR MMB Joint Symposium 2022 (国際学会)
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
---------	---------