

令和元年6月15日現在

機関番号：12301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15606

研究課題名（和文）新規肝線維化マーカー糖蛋白WFA-M2BPの肝再生促進効果による革新的治療の開発

研究課題名（英文）Development of new therapy for enhancing liver regeneration by WFA-M2BP, which is a new biomarker for liver fibrosis.

研究代表者

調 憲（Shirabe, Ken）

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：70264025

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究においてM2BPGiは肝再生の時に活性化された肝星細胞から分泌され、Kupffer細胞を刺激し、肝再生因子を分泌する肝星細胞とKupffer細胞の連関の新たな分子機序が明らかになった。さらに全く新たな肝再生因子が明らかになった。この分子は既知の蛋白ではあったが、肝細胞分裂を促進する報告は多く、全く新たな再生因子である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、肝再生の新たな分子機序が明らかになった。また、新たな肝再生因子が明らかになったことで、この再生因子を用いた新たな肝再生促進療法の可能性が開かれた。すなわち、生体部分肝移植における過小グラフトの問題や拡大肝切除に対する再生促進といった臨床上の課題を解決できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, new mechanism of liver regeneration, based on relationship between hepatic stellate cells and Kupffer cells has been shown. Furthermore, a new serum factor, which stimulates hepatocyte proliferation.

研究分野：消化器外科

キーワード：肝再生 WFA-M2BP 肝再生因子 肝星細胞 肝Kupffer細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

われわれは新規の肝線維化血清マーカーであるM2BPGiが生体肝移植ドナーの術後の血清にて速やかに上昇し、CTで算出される肝再生率と相関することを見出した。したがって、M2BPGiは新たな肝再生因子であるという仮説をたてて、研究を行った。もし、肝細胞への直接作用があきらかでない場合も、われわれの以前のinvitroでの検討で、M2BPGiは肝星細胞の活性化に伴い分泌される糖蛋白で、肝Kupffer細胞に作用してKupffer細胞を活性化することを見出していたため (Bekki Y, Shirabe K, et al. J Gastroenterol Hepatol 2017)、M2BPGiがKupffer細胞を介して肝再生を惹起するという可能性も考え、研究を開始した。

### 2. 研究の目的

M2BPGi やあるいはその関連の分子が肝再生と関わっていることを明らかにし、新たな肝再生因子を同定し、肝再生促進の方法を開発する。

### 3. 研究の方法

(1) M2BPGiをヒト肝細胞の培養系(PBXマウス由来ヒト肝細胞を使用)に添加し、肝細胞へのBrdUの取り込みを検討し、分裂促進効果を検討する。

(2) M2BPGiをヒトKupffer細胞の培養系に添加し、その後の培養上清をヒト肝細胞培養系に添加し、肝細胞の分裂促進効果を明らかにする。

(3) M2BPGi添加によってKupffer細胞の上清中に分泌される蛋白を対照のKupffer細胞の培養上清と比較し、その蛋白を質量分析計にて同定する。

(4) 同定された蛋白が肝細胞促進作用を有しているかを検証する。

### 4. 研究成果

(1) M2BPGiの直接添加では肝細胞へのBrdUの取り込み促進は認められなかった。したがって、M2BPGiの肝細胞への直接作用は認められなかった。

(2) われわれは以前の研究においてM2BPGiがヒトKupffer細胞を活性化することを明らかにしていた。したがって肝星細胞が産生するM2BPGiがKupffer細胞を刺激し、Kupffer細胞が肝再生因子を産生する可能性を考えた。すなわち、M2BPGiをヒトKupffer細胞の培養系に添加し、その後の培養上清をヒト肝細胞培養系に添加したところ、BrdUの肝細胞への取り込みが増加し、肝細胞は分裂を開始した。すなわちM2BPGiによって活性化されたKupffer細胞が肝再生因子を産生したと考えられた。

(3) そこでその因子を同定する目的で質量分析計を用いたところ、いくつかの分子が認められたが、そのうち肝細胞の分裂を促進する蛋白が同定された。

(4) 同定された蛋白は容量依存性にヒト肝細胞へのBrdUの取り込みを促進し、分裂を促進した。

以上より、本研究においてM2BPGiは肝再生の時に活性化された肝星細胞から分泌され、Kupffer細胞を刺激し、肝再生因子を分泌する肝星細胞とKupffer細胞の関連の新たな分子機序が明らかになった。この分子は既知の分子ではあったが、いままで肝細胞の分裂を促進する効果は報告されていなかった。したがってわれわれは肝星細胞とKupffer細胞の関連から肝再生が促進される全く新たな分子機序を解明した可能性があると考えている。この分子は既知の蛋白ではあったが、肝細胞分裂を促進する報告はなく、全く新たな再生因子である。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Shirabe K, Bekki Y, Gantumur D, Araki K, Ishii N, Kuno A, Narimatsu H, Mizokami M. Mac-2 binding protein glycan isomer (M2BPGi) is a new serum biomarker for assessing liver fibrosis: more than a biomarker of liver fibrosis. J Gastroenterol.2018; 53:819-26.  
( 査読あり )

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
なし

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：内山 秀昭

ローマ字氏名：Hideaki Uchiyama

所属研究機関名：九州大学

部局名：医学研究院

職名：共同研究員

研究者番号 ( 8 桁 ) : 70380425

研究分担者氏名：吉住 朋晴

ローマ字氏名：Tomoharu Yoshizumi

所属研究機関名：九州大学

部局名：医学研究院

職名：准教授

研究者番号 ( 8 桁 ) : 80363373

研究分担者氏名：池上 徹

ローマ字氏名：Toru Ikegami

所属研究機関名：九州大学

部局名：大学病院 講師

職名：准教授

研究者番号(8桁): 80432938

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。