

令和5年1月18日

各報道機関文教担当記者 殿

脂肪肝の重症化が、なぜ肝障害を起こすのか？ そのメカニズムを解明！

金沢大学新学術創成研究機構の井上啓教授，稲葉有香准教授らの研究チームは，**脂肪肝重症化が、肝細胞の「死に方」を変え、肝障害を引き起こす**ことを見出しました。

現在，4人に1人が脂肪肝と言われています。脂肪肝では，肝細胞が「死ぬ」ことで，肝障害が起こります。脂肪肝の重症化は，肝細胞死を増加させ，肝障害を悪化させますが，その原因は明らかにはされていませんでした。本研究では，実験動物(マウス)を用いた検討から，脂肪肝の重症化で，肝細胞の「死に方」(以後，細胞死様式(※1))が変わり，肝細胞死の増加，つまり肝障害の増悪を引き起こすことを明らかにしました。肝細胞死様式は，**軽度脂肪肝ではアポトーシスですが，高度脂肪肝ではネクロプトーシス**へと変化します。アポトーシスは静かな細胞死で，死細胞の周りに炎症などを起こしませんが，ネクロプトーシスは細胞破裂を引き起こすことで周囲に強い炎症と新たな細胞死を引き起こします。

本研究では，肝細胞死様式の変化が，脂肪化に伴う**細胞内ストレスとその制御タンパク質 ATF3**によって誘導されることも見出しました。また，ヒトにおいて，脂肪肝炎での肝細胞障害が ATF3 量およびネクロプトーシス発症と関与することも明らかにしています。高度脂肪肝での肝障害は急性肝不全や脂肪肝炎の原因となります。肝細胞死の「死に方」を変化させる ATF3 とそのネクロプトーシス誘導の仕組みは，これらの肝疾患の新規治療標的として期待されます。

本研究成果は，令和5年1月23日午前10時(ロンドン時間)に英国科学誌『*Nature communications*』のオンライン版に掲載される予定です。

【研究の背景】

栄養の過剰摂取により、肝細胞で脂肪蓄積が増加し、肝障害を引き起こす疾病の総称として、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) (※2) が知られています。NAFLD は、脂肪肝から脂肪肝炎などを含む慢性肝疾患であり、肝硬変・肝癌へと進行します。また、NAFLD では、薬剤などの原因で生じる急性肝障害が増悪・遷延化します。急性・慢性肝障害と密接に関連する NAFLD ですが、その有病率は極めて高く、20~40%にのぼります。しかし、NAFLD に有効な薬物療法は、未だに確立されておらず、その解明は喫緊の課題とされています。

肝障害は、肝細胞が「死ぬ」ことで生じます。実際に、脂肪肝では、重症化に伴って肝細胞死数が増加します。今までは、肝細胞死は、アポトーシスと呼ばれる細胞死様式により引き起こされ、アポトーシスの増加が肝障害に重要な役割を果たすと考えられてきました。アポトーシスは、炎症を惹起しない静かな細胞死として知られます。アポトーシスでは、細胞膜が破れないまま細胞が凝縮化して細胞死が起こります。細胞内の様々な物質は、細胞外に放出されると炎症を引き起こしますが、アポトーシスでは、細胞膜が破れないため、その放出が起こらず炎症は起こりません。しかし実際には、脂肪肝では、重症化に伴い肝炎症が起こり、細胞死と炎症の悪循環が生じます。近年では、脂肪肝において、アポトーシス以外の細胞死様式の関与が指摘されていますが、その詳細は解明されていませんでした。

【研究成果の概要】

本研究では、マウスモデルを用いた検討から、**脂肪肝の重症化に伴い、アポトーシスからネクロトーシスへと細胞死様式が変化**することを明らかにしました。ネクロトーシスでは、細胞が膨大化・破裂し、細胞死が起こります。そのため、死細胞周囲に強力な炎症を引き起こします。ネクロトーシスの誘導は、制御因子である RIPK3 (※3) により誘導されますが、肝細胞は RIPK3 を僅かにしか持っておらず、ネクロトーシスは肝細胞では起こらないと考えられていました。本研究では、肝細胞が、脂肪蓄積の増加により RIPK3 量を増加させ、細胞死をネクロトーシスへと変化させることを見出しました。また、RIPK3 を欠失した肝臓では、脂肪肝の重症化によっても、肝細胞死・肝障害ともに軽微にとどまることも明らかにしました。

また、本研究では、**脂肪肝の重症化に伴うネクロトーシス誘導のマスター制御因子として、ストレス誘導性転写因子 ATF3 (※4)**を見出しました。これまでに、本研究チームでは、細胞内ストレスシグナルである eIF2 α シグナル (※5) が、脂肪肝における肝細胞死誘導の仕組みとして重要であることを見出しています (Hepatology 61, 1343-1356 (2015))。脂肪肝では、酸化ストレスや小胞体ストレスなど多様な細胞内ストレスが増強しますが、eIF2 α シグナルはこれらの細胞内ストレスに共通して惹起されるストレスシグナルとして知られています。本研究では、脂肪肝の重症化は、eIF2 α シグナル伝達分子であるストレス誘導性転写因子 ATF3 が、脂肪肝重症化での RIPK3 量増加とネクロトーシス誘導を引き起こすことを見出しました。実際に、ATF3 を欠失したマウスの肝臓では、脂肪肝の重症化によるネクロトーシスは起こらず、肝障害も軽微にとどまります。これらの知見から、脂肪肝重症化による肝障害が、eIF2 α シグナル／

ATF3 を介した RIPK3/ネクロプトーシス誘導に起因することが示唆されました。本研究では、ヒト脂肪肝の病理学的解析も行っており、ヒト脂肪肝症例においても、肝細胞障害と ATF3・RIPK3 の発現量が密接な関係があることを見出しています。

【今後の展開】

本研究での、脂肪肝重症化に伴う急性・慢性肝障害の発症メカニズムの解明は、NAFLD の病態の理解と新規治療法の開発に繋がります。特に、脂肪肝での肝細胞死の様式変化の制御を担う **eIF2 α シグナル/ATF3/RIPK3 の分子メカニズムは、NAFLD の新規治療標的分子**として期待されます。

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業（CREST）、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業などの支援を受けて実施されました。

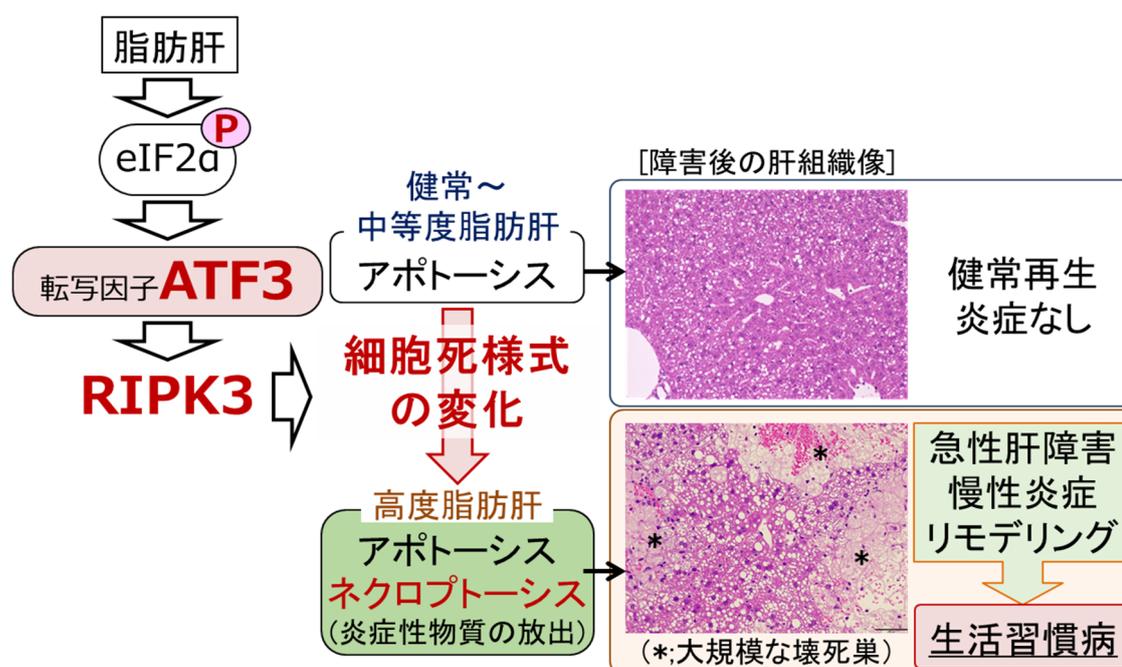


図 1：高度脂肪肝における急性・慢性肝障害誘導メカニズム

軽度から中等度の脂肪肝では、肝障害後に治癒へと向かいますが、高度脂肪肝では、障害後の治癒過程で、炎症が起こり、更なる肝障害が惹起されます。この病因として、障害後の細胞死の様式変化が重要な役割を果たしています。具体的には、脂肪肝重症化に伴い、肝細胞死様式が、非炎症性アポトーシスから炎症性ネクロプトーシスへと変化することに起因します。また、この細胞死様式変化は、脂肪肝重症化に伴う eIF2 α シグナル/ATF3 の活性化と、それに伴う RIPK3 量の増加に依存しています。

【掲載論文】

雑誌名：*Nature Communications*

論文名：The transcription factor ATF3 switches cell death from apoptosis to necroptosis in hepatic steatosis in male mice.

(転写因子 ATF3 は、マウス脂肪肝において、アポトーシスからネクロプトーシスに細胞死の様式を変化させる)

著者名：Yuka Inaba, Emi Hashiuchi, Hitoshi Watanabe, Kumi Kimura, Yu Oshima, Kohsuke Tsuchiya, Shin Murai, Chiaki Takahashi, Michihiro Matsumoto, Shigetaka Kitajima, Yasuhiko Yamamoto, Masao Honda, Shun-ichiro Asahara, Kim Ravnskjaer, Shin-ichi Horike, Shuichi Kaneko, Masato Kasuga, Hiroyasu Nakano, Kenichi Harada, Hiroshi Inoue (稲葉有香, 橋内咲実, 渡辺一史, 木村久美, 大島由, 土屋晃介, 村井晋, 高橋智聡, 松本道宏, 北嶋繁孝, 山本靖彦, 本多政夫, 浅原俊一郎, Kim Ravnskjaer, 堀家慎一, 金子周一, 春日雅人, 中野裕康, 原田憲一, 井上啓)

掲載日時：2023年1月23日10時(ロンドン時間)にオンライン版に掲載

【用語解説】

※1：細胞死様式

細胞死の特徴や制御因子などのより分類された細胞死の種類のこと。主に、非炎症性のアポトーシスと、炎症性の溶解性細胞死に大別される。溶解性細胞死には、外的要因により受動的に誘導されるネクローシスに加え、分子によって制御されるネクロプトーシス、パイロトーシス、フェロトーシスなどが報告されている。

※2：非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)

NAFLDは、アルコール非依存的に肝臓に脂肪が蓄積して発症する肝臓疾患の総称であり、単純性脂肪肝から非アルコール性脂肪肝炎(NASH)や肝硬変に進行した状態までを含む。NASHは、炎症や線維化を伴い、肝硬変や肝臓がんへと進行する。

※3：RIPK3(receptor interacting protein 1 kinase)

炎症性細胞死様式の一つであるネクロプトーシスの制御因子。細胞死受容体などにより活性化し、ネクロプトーシス実行因子であるMLKLのリン酸化・多量体化を誘導し、細胞膜に穴を開け、細胞死を引き起こす。

※4：転写因子 ATF3(activating transcription factor 3)

種々の細胞ストレスに応答し、活性化される転写因子。細胞の増殖・分化・細胞死のような多様な細胞機能調節に関与する。

※5 : eIF2 シグナル

eIF2 シグナルは、統合的ストレス応答とも呼ばれるシグナル経路。種々の細胞内ストレスにより、eIF2 α がリン酸化されることで、シグナル伝達が誘導される。eIF2 α リン酸化は、転写因子 ATF4 のタンパク量増加を介して、ATF3 や CHOP などのストレス誘導性転写因子を増加させ、これらの転写因子がストレス応答を惹起する。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学新学術創成研究機構 教授

井上 啓 (いのうえ ひろし)

TEL : 076-265-2840 (直通) Fax : 076-234-4231

E-mail : inoue-h@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学研究・社会共創推進部研究推進課

(新学術創成研究機構 事務担当)

TEL : 076-264-6186

E-mail : rinfi@adm.kanazawa-u.ac.jp