

要 旨

日本を含むアジア人は軽度の肥満によっても生活習慣病が進展しやすいことが指摘され、肥満人口の少ない日本人に於いても、生活習慣病の脅威が迫っている。現在、日本人のおよそ3割を超える人が脂肪肝を呈するとされ、中でも一部の症例では、非可逆的な炎症を伴い、非アルコール性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis: NASH)を発症する。NASHは肝硬変、そして肝細胞癌へと進展する。NASHは糖尿病・高脂血症・高血圧を含め多くの生活習慣病を合併していることが多いが、NASHの発症機序は明らかではなく、病態の進展を抑制する有効な治療法は存在しない。

我々はこれまでに、脂肪肝では肝臓から分泌される生理活性タンパクが増加し、全身の糖代謝や脂質代謝を制御していることを見出し、へパトカインと命名した。へパトカインの一つであるセレノプロテインPはインスリン抵抗性を惹起し2型糖尿病の発症要因となることを明らかにした¹⁾。また、セレノプロテインPはC型慢性肝炎で発現上昇し、ウイルス感染免疫に重要なRNAセンサー分子であるRIG-Iの活性を制御することによって自然免疫応答も制御していることを明らかにした³⁾。

本研究目的は、高脂肪食(HFD)、動脈硬化高脂肪食(Ath+HFD)⁴⁾、及びCDAA(コリン欠乏アミノ酸食)をマウスに負荷しマウスNASHモデルを作成し、single cell transcriptome解析により、単純性脂肪肝からNASH発症に至る機序について解析することを目的とした。

肝臓では門脈域(zone1)、中心静脈域(zone3)とその間(zone2)とそれぞれ代謝機能の異なる細胞集団で占められ、肝のzonationを形成している。HFD群では8週の負荷にて肝細胞の顕著な遺伝子発現を認め、正常肝とは異なるzonationの出現を認めた。Ath+HFD群では4週の負荷からzonationの変化を認め、8週では著明な炎症細胞浸潤が出現した($\alpha\beta$ T細胞、NK細胞、炎症性Macrophage、非炎症性Macrophage)。CDAA群ではAth+HFD群よりも早期から4週の時点ですでに多くの炎症細胞浸潤が認められた。一方、類洞内皮細胞は経時的に減少し、腸管由来のPAMP(腸内細菌由来LPSなど)に対する防御機構の破綻が示唆された。

へパトカインであるセレノプロテインPは肝細胞のみならず類洞内皮細胞でも認められ、他の類洞内皮マーカーの低下と異なり、その発現が維持される傾向が認められた。*In vitro*の実験系においてセレノプロテインPはLPSによるTNFや炎症性サイトカインの発現を抑制する働きを有することが明らかとなり、セレノプロテインPが類洞内皮細胞機能を保持する働きを有していることが示唆された。

これらの結果は、肝細胞のzonationの変化と類洞内皮細胞のバリアー機構破綻がNASHの発症要因と密接に関わっていることを示唆しており、現在、詳細について遺伝子改変マウスを用いた検討や類洞内皮細胞のシグナル伝達の解析を通して検討中である。

文献

- 1) A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. **Cell Metab.** 2010 Nov 3;12(5):483-95.
- 2) Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle. **Nat Med.** 2017 Apr;23(4):508-516.
- 3) Induction of Selenoprotein P mRNA during Hepatitis C Virus Infection Inhibits RIG-I-Mediated Antiviral Immunity. **Cell Host Microbe.** 2019 Apr 10;25(4):588-601

- 4) Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet.
Hepatology. 2007 Nov;46(5):1392-403.