

---

---

## 【演題 6】

### 肝疾患における多様な細胞死の意義

国際医療研究センター細胞組織再生医学研究部

細胞療法開発研究室長 田中 稔 (たなか みのる)

---

---

#### 勤務先：

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター研究所

細胞組織再生医学研究部

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

#### 学歴・職歴：

1991年 東京大学農学部農芸化学科卒業

1996年 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学分野・博士課程  
修了

同年より東京大学分子細胞生物学研究所にて日本学術振興会特別  
研究員 (PD)

1999年 神奈川科学技術アカデミー・プロジェクト研究員

2001年 東京大学分子細胞生物学研究所・助手

2008年 同所にて、特任講師

2010年 特任准教授

2012年 准教授

2014年より国立国際医療研究センター研究所・細胞療法開発研究室長

#### 学位：

博士 (農学)

#### 所属学会：

日本生化学会、日本分子生物学会、日本 Cell Death 学会、肝細胞研究会、  
肝類洞壁細胞研究会

#### 専門分野：

分子生物学、幹細胞生物学、肝臓学

## 肝疾患における多様な細胞死の意義

肝臓は代謝及び解毒の中心器官であり、外部から障害を受ける危険に常に曝されています。肝障害の要因としては、アルコール、薬物、ウイルス感染、免疫異常、代謝異常などが挙げられますが、いずれの場合も肝細胞死と免疫細胞による炎症反応が肝炎の主要な病態となります。従来、細胞死の様式には大きく分けて、アポトーシスとネクローシスが知られており、アポトーシスが細胞内シグナルカスケードを伴う計画的な細胞死であるのに対して、ネクローシスは物理的な刺激による細胞の膨潤や破裂を伴う事故的な細胞死と考えられてきました。しかし近年、ネクロプトーシスやパイロプトーシスといった細胞内シグナルカスケードを介する計画的なネクローシスが存在することが次々と明らかとなっており、生体には様々な細胞死様式が備わっていることが分かっています。それに伴い、多くの疾患において病態形成における多様な細胞死の意義や役割に注目が集まっています。

肝臓は再生する臓器としても知られ、例えば、薬物等により一度に多くの肝細胞死が起こる急性肝炎においても、残存する肝細胞が肥大・増殖することで再生することができます。一方、肝細胞死が持続的に起こる慢性肝炎では、恒常的な免疫細胞の活性化を背景として肝星細胞が過剰な線維を産生し続け肝線維化へと進行します。肝線維化が進展すると、やがては肝硬変、肝発がんに至るリスクが高まりますが、肝線維化の有効な治療法は未だ十分には確立されていません。我々はこれまでに、肝障害の起点となりうる肝細胞死がその後の再生や線維化といった生体応答にどのように関わるのかについて興味を持ち、細胞死と細胞間相互作用という視点から、肝再生および肝疾患のメカニズムを解明することを目指してきました。これまでに、障害を受けて死にゆく肝細胞が一過的に産生する Semaphorin 3E がその後の再生や線維化に重要な役割を果たすことや (Am. J. Pathol. 2014)、受ける障害の種類の違いに応じて、胆管細胞の Integrin シグナルが BCAM を介して調節され、その後の再生様式が規定されること (Elife 2018)、IL-6 ファミリーサイトカインである Oncostatin M が肝マクロファージと肝星細胞の両方に作用し、相乗的に肝線維化を促進させること (Hepatology 2018) などを明らかにしてきました。また、最近では、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を特に重要な研究対象と位置づけ、その発症や病態進展のメカニズムの解明にも取り組んでいます。NASH とは、飲酒歴が乏しいにも関わらず、肥満や糖尿病を背景として脂肪肝から慢性肝炎を発症する疾患です。近年の食の欧米化に伴い、我が国では 200 万人以上が罹患していると推定されており、世界的にも極めて注目度の高い肝疾患となっています。この NASH と細胞死との関連については、これまでにアポトーシスやネクロプトーシスが NASH 発症後の病態進展に関与することが

報告されていましたが、脂肪を蓄積した肝細胞がどのような細胞死によって肝炎を発症させるのかについてはよく分かっていませんでした。最近、我々はモデルマウスを用いた解析から、鉄依存的、脂質過酸化依存的な計画的細胞死であるフェロトーシスが、脂肪肝からの NASH 発症の引き金となりうることを世界で初めて実験的に証明しました (Cell Death Dis. 2019)。しかしながら、フェロトーシスがどのように細胞死を実行するのかについては未だ不明な点が多く、その実行メカニズムの解明に向けた研究が世界中で進められています。我々も現在、肝臓におけるフェロトーシスの実行メカニズムを解明すべく、初代肝細胞による *in vitro* フェロトーシス誘導系の確立を行っており、フェロトーシス実行の鍵となりうる要因が明らかになりつつあります。本発表では、NASH の病態形成における多様な細胞死の役割や意義について、我々がこれまでに得た研究成果を中心に概説するとともに、肝線維化についても、その促進因子や細胞間相互作用に関する未発表データを交え、最新の知見を紹介させていただきます。

#### 参考文献

- Yagai T et al. Am J Pathol. 184: 2250-9 (2014)  
Miura Y et al. Elife. 7. e36572. (2018)  
Matsuda M et al. Hepatology. 67:296-312. (2018)  
Tsurusaki S et al. Cell Death Dis. 10:449. (2019)