

※当資料は、11月21日（木）10時、文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、本町記者会、神奈川県政記者クラブ、平塚記者クラブ、秦野記者クラブにて資料配布を行っております。

2019年11月21日

報道関係各位

東海大学

東海大学大学院医学研究科マトリックス医学生物学センター 稲垣豊教授らの研究グループ 肝硬変治療の鍵となる新規分子を発見、新たな治療戦略を提唱 ～効果的な治療法が確立されていない全身臓器の線維症治療に期待～

東海大学〔伊勢原キャンパス〕（所在地：神奈川県伊勢原市下糟屋143、学長：山田 清志〔やまだ きよし〕）大学院医学研究科マトリックス医学生物学センター教授の稲垣豊（センター長）と特定研究員の中野泰博（現・東京大学定量生命科学研究所）らの研究グループは、肝硬変の前段階である肝線維症⁽ⁱ⁾の治療に有効な新たな分子「TCF21」⁽ⁱⁱ⁾を発見し、肝硬変治療のための新たな治療戦略を提唱しました。また、この研究成果をまとめた論文が9月24日（木）付で、米国肝臓病学会誌『Hepatology』に掲載されました。

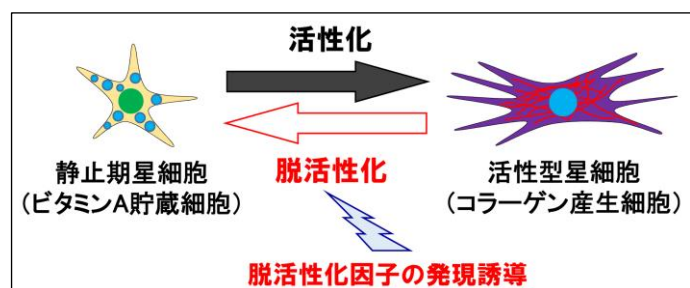
（DOI:10.1002/hep.30965、URL：<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.30965>）

なお、本研究は、文部科学省の「平成27年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業『臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成』（研究期間：5年）の一環として行われました。

本研究グループでは、肝臓以外に肺や腎臓、心臓などの線維症にもTCF21の発現異常が関わっていることを見出しており、今回の研究成果をもとに、2019年11月から複数臓器の線維症に共通してはたらく治療候補物質の選定作業に着手しました。

■研究の背景について

これまでわが国では、B型ならびにC型肝炎ウイルスの持続感染による慢性肝炎から肝硬変・肝がんへの進展が高頻度に見られ、大きな社会問題ともなってきました。加えて近年では、食生活の欧米化と運動不足により発症するメタボリック症候群の肝臓病変としての非アルコール性脂肪肝炎患者が急増し、同様に肝硬変から肝がんを合併する予後不良な疾患として、その対策が急務となっています。肝臓内に炎症が起きると、肝星細胞⁽ⁱⁱⁱ⁾と呼ばれる細胞が活性化し、コラーゲンをはじめとする線維成分を過剰に産生するようになります（肝線維化）。この状態が持続すると、肝臓は次第に固くなり（肝線維症）、肝硬変を引き起こします。現在、肝硬変の前段階である肝線維症の治療に向け、さまざまな候補薬剤が開発されていますが、いまだ有効な治療法は確立されていません。

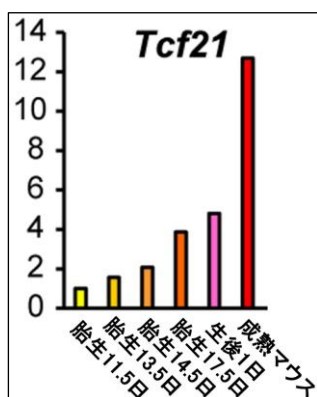


そこで、本研究グループは肝線維化の原因物質であるコラーゲンを作り出す肝星細胞に注目しました。肝星細胞は、普段は肝臓の機能を補助する役割を担っていますが、炎症の刺激を受けると素早く活発化し、コラーゲン線維を過剰に産生する筋線維芽細胞に変化します。一方で、この筋線維芽細胞は、炎症刺激がなくなると、非常にゆっくりではあるものの、正常な肝星細胞の状態に戻っていく（脱活性化）ことが、近年の動物実験で実証されています。

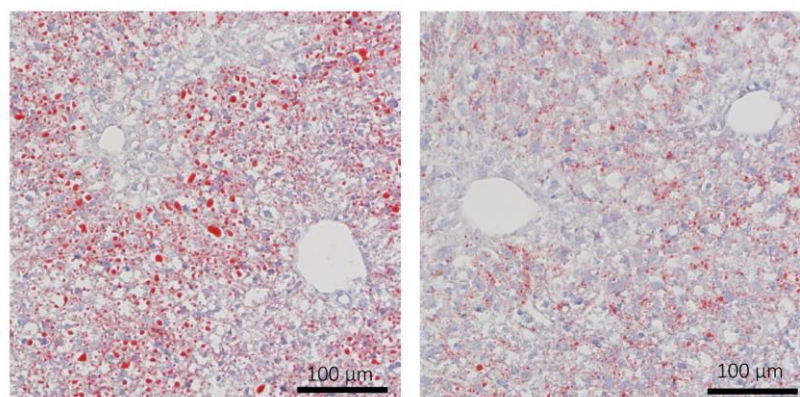
■研究の成果と臨床応用への期待

本研究グループは、この活性化と脱活性化を行き来する肝星細胞の性質の変化に着目し、脱活性化を誘導する分子があるとの仮説を立てて研究を開始しました（図1）。その結果、誕生前の胎児における肝星細胞の成熟に重要な分子群の中から、正常な肝星細胞で強く発現し、筋線維芽細胞に変化した活性型の肝星細胞で発現が著しく低下する新たな分子として「TCF21」を見いだしました（図2）。肝硬変モデルマウスの筋線維芽細胞に TCF21 発現を誘導すると、活性型の状態から正常に近い肝星細胞への脱活性化が速やかに起こり、肝線維症の症状が顕著に改善されました。

TCF21 の治療効果は、非アルコール性脂肪肝炎のモデルマウスにおいても証明されました（図3）。また、ヒトの肝硬変でも TCF21 の発現が顕著に低下していたことから、臨床的にも TCF21 治療の有効性が期待されます。



【図2】マウス胎児の発達に伴う TCF21 遺伝子 (*Tcf21*) の発現変動。マウスは交配後、約 20 日の妊娠期間を経て誕生する。



【図3】TCF21 による非アルコール性脂肪肝炎の治療効果。対照マウス(左)および TCF21 治療マウス(右)の肝組織に沈着した脂肪を赤色で示す。

用語解説

(i) 肝線維化・肝線維症

肝炎ウイルスの持続感染やアルコールの過剰摂取、さらには高カロリー・高脂肪食の摂取や運動不足によって引き起こされる非アルコール性脂肪肝炎など、さまざまな原因によって肝臓内にはコラーゲン線維が過剰に沈着して線維化が引き起こされます（肝線維症）。その終末像である肝硬変では、肝臓機能の低下により黄疸や腹水が出現する他、食道静脈瘤や肝臓がんの合併が高頻度に見られます。現在、わが国では 200 万人ないし 250 万人の慢性肝炎患者と約 50 万人の肝硬変患者、5 万人ないし 6 万人の肝がん患者が存在すると推定され、肝線維化治療薬の開発が急務となっています。

(ii) TCF21

さまざまな遺伝子に結合して、その発現を調節する「転写因子」のひとつ。転写因子の構造的特徴と遺伝子配列との相性により、いつ、どの細胞で、何の遺伝子の発現が増加または減少するかが規定されます。TCF21 の肝星細胞における発現の様子や、肝線維症との関連については、これまで全く不明でした。

(iii) 肝星細胞

正常の肝臓では、肝臓機能を担う肝細胞に接して存在し、ビタミン A 貯蔵細胞としての役割に加えて、その長い突起を介して肝臓内の血流調節においても重要な役割を担っています。これまで、コラーゲン産生性の筋線維芽細胞に性格を変えた活性型肝星細胞は元の状態に戻ることはないと考えられていましたが、肝線維化の原因を取り除くことで約半数の活性型肝星細胞が非活動状態に戻る（脱活性化する）ことが、近年のマウスを用いた実験で明らかにされました。したがって、その脱活性化メカニズムを解明すれば、肝線維化の原因を取り除くことができない場合にも肝線維症の治療に応用できることが期待されます。

<本件に関するお問い合わせ>

東海大学大学院医学研究科マトリックス医学生物学センター

担当：稲垣 豊

TEL.0463-93-1121（代表）

E-mail. yutakai@is.icc.u-tokai.ac.jp