



プレス通知資料（研究成果）

2024年7月5日

国立大学法人東京医科歯科大学

2024年10月、国立大学法人「東京科学大学」が誕生します

「肝星細胞による炎症機構の解明と肝硬変の治療へとつながる発見」 — 慢性肝炎、肝硬変の治療薬に期待 —



【ポイント】

- 肝硬変には現在根治的な治療法はなく、肝硬変の形成に重要な役割を担う肝臓内の肝星細胞^{※1}が、治療の新たな標的として注目されています。
- 肝臓で炎症が持続することで肝星細胞の性質が変化して、肝硬変に寄与することが知られていますがその詳細は解明されていません。本研究では肝星細胞の中でも、特に炎症を進行させる星細胞（炎症性星細胞）について詳細な解析を行いました。
- 研究の結果から、‘A20’という分子が炎症性星細胞への変化を抑制することを同定しました。さらにA20欠損星細胞における解析から、星細胞で炎症を進行させるリン酸化酵素‘DCLK1’を同定しました。DCLK1を抑制することで、炎症性因子が改善されました。
- 本研究では、現在は有効な治療薬が乏しい、慢性肝炎から肝硬変への進行を抑止するための治療薬となりうる標的としてDCLK1を同定しました。

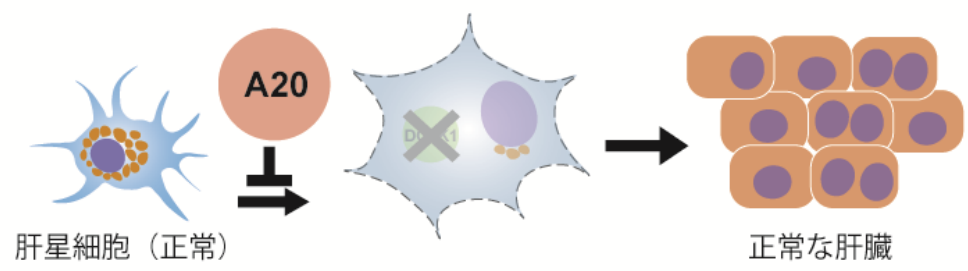
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 疾患生理機能解析学分野の柿沼 晴 教授、肝臓病態制御学講座の朝比奈 靖浩 教授、同・消化器病態学分野の三好 正人 助教、渡壁 慶也 大学院生、岡本 隆一 教授らの研究グループは、カリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）との共同研究で、星細胞において炎症に寄与する分子 DCLK1 を同定し、この分子を抑制することが肝星細胞からでる炎症性因子を抑制することを発見しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに日本医療研究開発機構肝炎等克服緊急対策研究事業の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *The FASEB Journal* に、2024年7月5日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

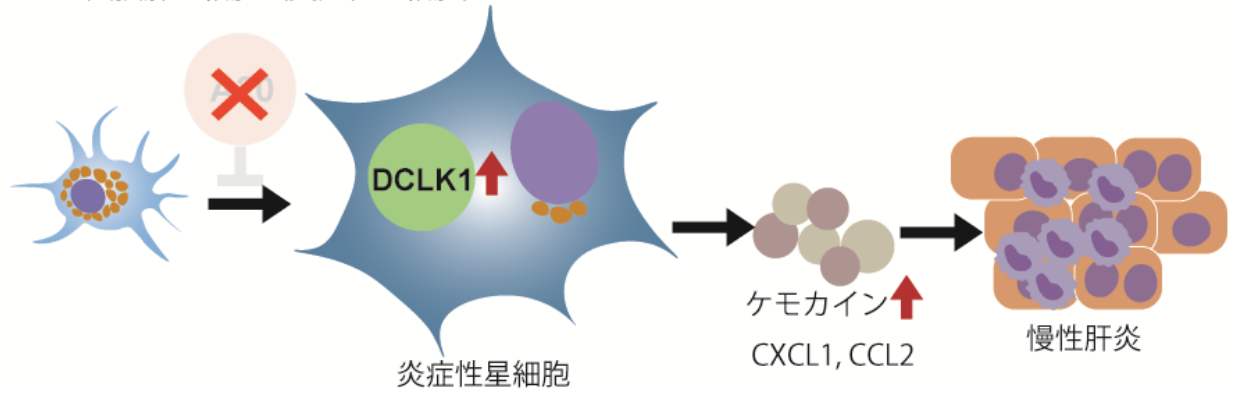
慢性肝炎は、肝硬変、肝細胞癌、末期肝不全などの致死的な病態を続発することから、世界中で公衆衛生上の問題として考えられています。慢性肝炎は、炎症と線維化を認め、最終的には肝硬変を引き起こすことが知られています。進行した肝硬変には、現在、肝移植以外に根治的な治療法はありません。

肝臓を構成する細胞の一つである肝星細胞は、炎症下で性質を変えて活性化し、線維化を引き起こし、肝硬変に深く関与することが知られています。そこで研究グループはこの肝星細胞^{※1} および様々な炎症における重要な調節因子と考えられている A20(別名:TNFAIP3)に注目しました。肝星細胞における A20 の機能を研究することで慢性肝炎、肝硬変に対する治療法の発見に繋がるのではないかと考えました。

肝星細胞 (正常)



A20 欠損肝星細胞 (炎症性星細胞)



【研究成果の概要】

研究グループは、マウスとヒトの肝星細胞を用いて、A20 の機能を解析しました。マウスの肝星細胞で A20 を欠損させると、肝臓において炎症と軽度の線維化、すなわち慢性肝炎が生じました。この結果は肝星細胞における A20 が慢性肝炎を抑制していることを示しています。肝星細胞における A20 の機能抑制は、炎症の進行に関与する数種類のケモカインの異常な増加を引き起こしました。

さらに、A20 欠損肝星細胞の詳細な解析を行って、肝星細胞からのケモカイン増加を引き起こす分子として DCLK1 が重要であることを発見しました。さらに、DCLK1 を阻害することによって、炎症性星細胞におけるケモカイン誘導を抑制しました。これらの結果は、DCLK1 を標的とした治療薬が、慢性肝炎で炎症性星細胞が肝硬変に向かって病気を進めてしまうことを阻止できる可能性を示しています。

【研究成果の意義】

肝星細胞において炎症性星細胞へ変化することを A20 が抑制すること、そして、DCLK1 を阻害することで炎症性星細胞におけるケモカイン誘導を抑制することを発見しました。

慢性肝炎の新しい治療標的として、肝星細胞の意義を示すことができ、本研究で発見した DCLK1 を介したケモカイン誘導を阻害することで、肝硬変になる前段階、慢性肝炎の時期から早期に治療介入を行うことで肝

内の炎症を抑制し、肝硬変への進展を抑制できることが期待されます。

現在は治療薬が乏しいタイプの慢性肝炎が肝硬変へ伸展してしまうことを阻止する治療標的として A20、DCLK1 があることがわかり、ともに治療薬の開発が期待されます。

【用語解説】

※1 肝星細胞……肝臓の中の細胞の一種で、正常な肝臓ではビタミン A を貯蔵している。慢性肝炎などの炎症がおきると、活性化してその性質を変え、肝臓の線維化（肝臓が硬くなること）を進めてしまう。線維化が進行すると肝硬変に至る。

【論文情報】

掲載誌: *The FASEB Journal*

論文タイトル: A20 in hepatic stellate cells suppresses chronic hepatitis by inhibiting DCLK1–JNK pathway–dependent chemokines

DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.202400109R>

【研究者プロフィール】

柿沼 晴（カキヌマ セイ）Kakinuma Sei

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

疾患生理機能解析学分野 教授

・研究領域

肝炎・肝硬変・肝線維化

朝比奈 靖浩（アサヒナ ヤスヒロ）Asahina Yasuhiro

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

肝臓病態制御学講座 教授

・研究領域

肝炎・肝硬変・肝癌

三好 正人（ミヨシ マサト）Miyoshi Masato

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

消化器病態学分野 助教

・研究領域

肝臓疾患・肝再生・肝線維化

渡壁 慶也 (ワタカベ ケイヤ) Watakabe Keiya

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

消化器病態学分野 大学院生

・研究領域

肝臓疾患・肝線維化

岡本 隆一 (オカモト リュウイチ) Okamoto Ryuichi

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

消化器病態学分野 教授

・研究領域

再生医療

【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

疾患生理機能解析学分野 柿沼 晴 (カキヌマ セイ)

E-Mail: skakinuma.gast@tmd.ac.jp

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

肝臓病態制御学講座 朝比奈 靖浩 (アサヒナ ヤスヒロ)

E-Mail: asahina.gast@tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp