

平成 27年 4月 6日

各報道機関担当記者 殿

## 脂肪肝での肝障害の回復を促進するタンパク質を特定！

金沢大学新学術創成研究機構 井上啓教授, 医薬保健研究域附属脳・肝インターフェースメディシン研究センター 稲葉有香特任助教らの研究グループは、脂肪肝における肝障害から、肝臓の修復を促進させるタンパク質「Gadd34<sup>\*1</sup>」を初めて特定しました。本研究グループによる検討から、Gadd34 というタンパク質は、脂肪肝において、肝臓の修復を促進する作用を有しており、肝臓手術からの回復遅延や肝障害の悪化などの脂肪肝の抱える合併症の予防や治療につながることが期待されます。

本研究成果は、米国肝臓病学会雑誌「Hepatology」2015年4月号に掲載されました。（「Hepatology」は、消化器肝臓病学領域のトップ3に入る“High-impact journal (2013年度 Journal impact factor; 11.190)”です(Thomson Reuters社)）

\* \* \* \* \*

### 【研究概要】

肝臓は高い再生能を持ち、障害時や切除後に速やかに修復する能力を有しています。わが国では、成人の10～30%が脂肪肝に罹患しています。脂肪肝では肝臓の再生能が障害され、この肝再生障害が、肝臓手術後の回復遅延や肝障害の悪化といった脂肪肝の合併症の誘因となることが知られています(図1)。しかし、脂肪肝における肝再生障害の危険性が知られる一方、その病因・治療法については、今日においても不明な点が多く残されていました。

マウスモデルでは、肝臓は70%を切除しても、約2週間で元の重量に再生しますが、脂肪肝では肝重量の回復が大幅に遅れます(図1)。肝細胞は、細胞内の脂肪が増加する過程(すなわち、脂肪肝)で、代謝のストレスや機能障害によるストレスなどさまざまな細胞内ストレスを抱え込みます。そして、それらの細胞内ストレスに応答し、時として、肝細胞が自ら死を誘導するという反応を選びます。この細胞内ストレスに応答した細胞死の増加が、脂肪肝での肝再生障害の誘因となっています。そこで、今回の研究では、脂肪肝での70%肝切除からの再生障害の過程を調べることで、脂肪肝再生障害のメカニズムを解析しました。脂肪肝の再生過程では、肝細胞が正常に増加せず、むしろ死んでいくということが明らかになり、このような肝再生過程で

の異常な反応が、脂肪肝での肝再生障害の原因であること、また、そのような反応は細胞内ストレスの増加に伴うものである事を見出しました。

さらに我々は、タンパク質 Gadd34 が、肝再生過程において多様な細胞内ストレスにより誘導される細胞死を減少させる役割を果たすことを特定。実際に、脂肪肝を70%切除した時、Gadd34 の機能を阻害すると、多くの肝細胞が死に、肝修復が大幅に遅延します(図2)。一方で、Gadd34 の機能を増強すると、脂肪肝にもかかわらず、肝切除後の肝再生が改善します(図3)。

**今回の研究では、肝臓の再生過程において、ストレス応答による肝細胞死の増加が肝臓の修復障害を引き起こすこと、さらにタンパク質 Gadd34 がそのような肝細胞死を減少させることで、肝再生を促進するということを世界に先駆けて見出しました。**

糖尿病・メタボリックシンドロームの増加にともなって、ますます脂肪肝を有する人が増える可能性が指摘されています。肝臓手術後の回復遅延や肝障害の悪化といった脂肪肝の問題点が知られる中で、脂肪肝での肝障害の回復を促進させる機能を持つ Gadd34 というタンパク質を見出したことは、その予防・治療法の開発へと繋がるものと考えています。

\* \* \* \* \*

雑誌名：Hepatology

論文名：Gadd34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis.

(Gadd34 は脂肪肝における肝再生を制御する)

著者名：Yuka Inaba, Tomoko Furutani, Kumi Kimura, Hitoshi Watanabe, Sanae Haga, Yoshiaki Kido, Michihiro Matsumoto, Yasuhiko Yamamoto, Kenichi Harada, Shuichi Kaneko, Seiichi Oyadomari, Michitaka Ozaki, Masato Kasuga, Hiroshi Inoue (稲葉有香, 古谷朋子, 木村久美, 渡辺一史, 芳賀早苗, 木戸良明, 松本道宏, 山本靖彦, 原田憲一, 金子周一, 親泊政一, 尾崎倫孝, 春日雅人, 井上啓)

記載号：2015年4月号

【研究内容に関する問い合わせ】

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】

総務部広報室広報係 本庄 淑子

TEL : 076-264-5024 FAX : 076-264-4015

金沢大学医薬保健系事務部総務課医学総務係 萬道 奈央子

TEL : 076-265-2109 FAX : 076-234-4202

図 1 < 脂肪肝での肝再生障害 >

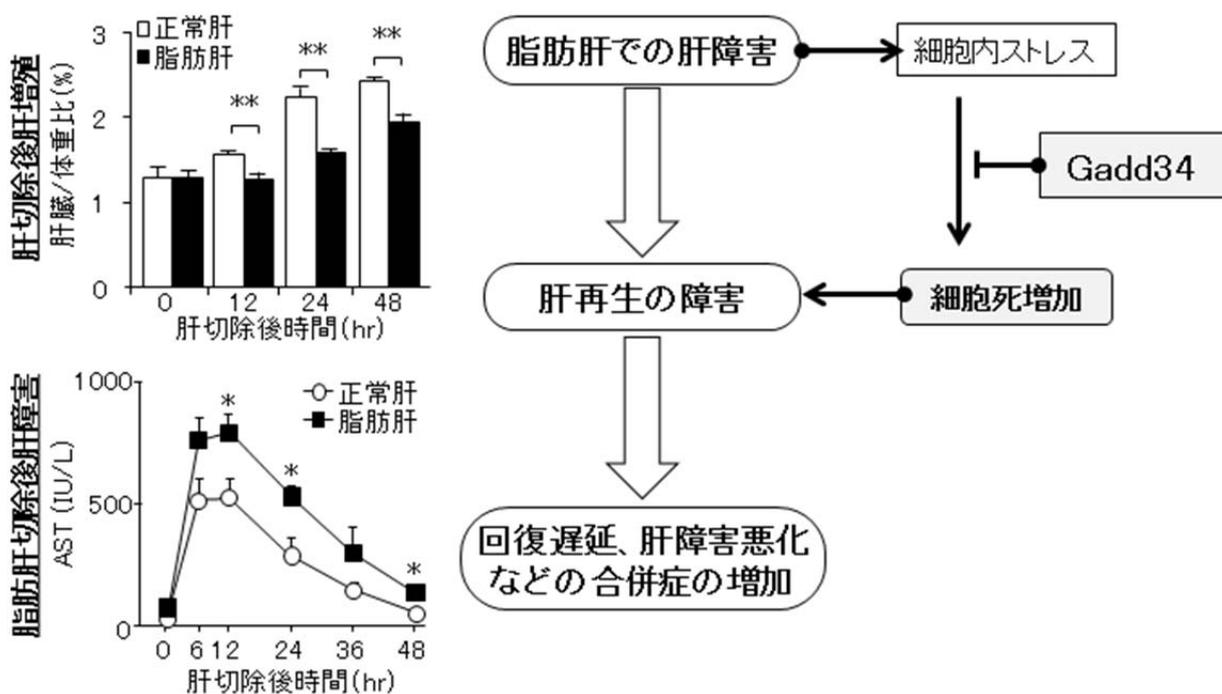


図2 < Gadd34の機能阻害による肝再生障害亢進 >

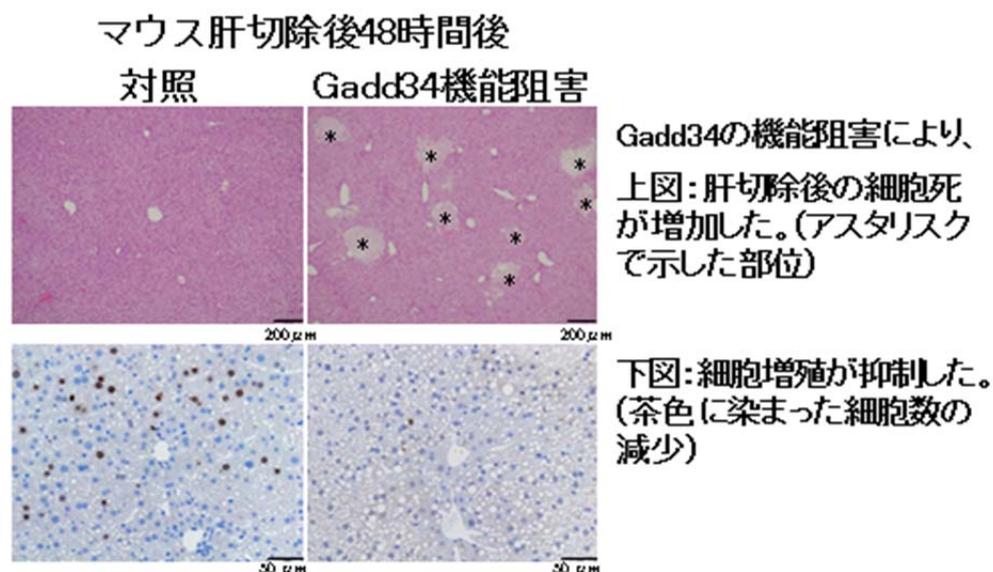
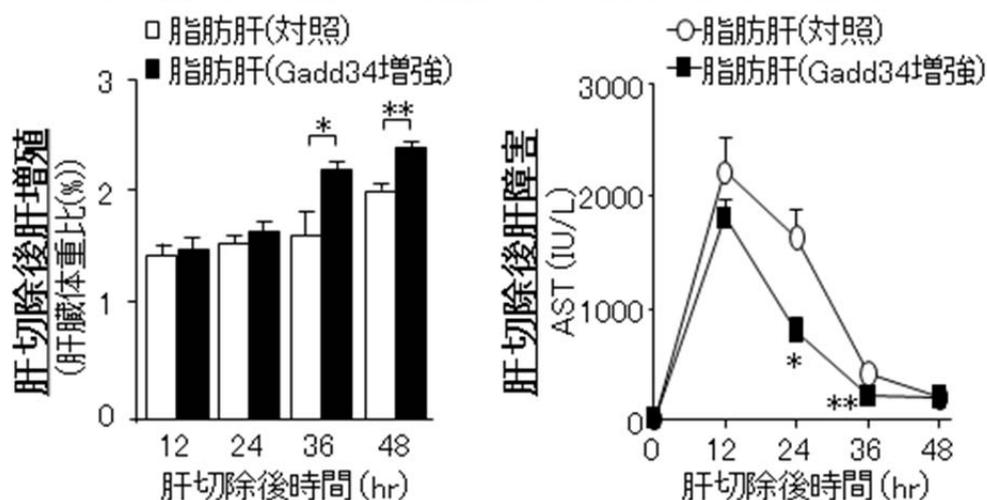


図3 < Gadd34機能増強による肝再生改善 >



【用語解説】

※1 Gadd34

細胞内ストレスの増加に伴って出てくるタンパク質の一つです。Gadd34は、増加した細胞内ストレスに対する反応を軽減することが知られています。今回、Gadd34を介した作用が、脂肪肝切除後の肝再生過程において重要であることを明らかにしました。