

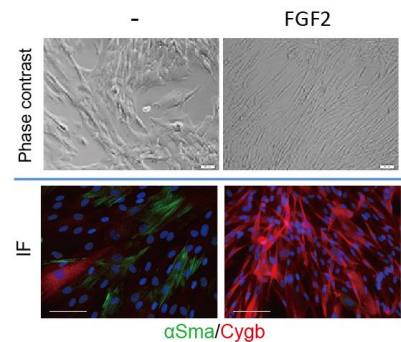
	シリーズ名	肝星細胞を標的とした新規肝硬変治療薬の開発
	所属・役職・氏名	肝胆膵病態内科学・特任講師・松原 三佐子 (MATSUBARA, Misako)

### <要旨>

近年、抗ウイルス薬の発展によりウイルス性肝炎の根治率が大幅に改善されている一方で、ウイルス排除後による肝硬変、肝がんが発症する場合は少なくない。また、肥満や糖尿病と関連する非アルコール性脂肪肝炎は増加しており、本邦で100万人に達する。現在、肝硬変を治療する薬剤はなく、肝機能改善を促す対処療法のみである。慢性肝炎から肝硬変に至る過程には活性化星細胞(HSC)や筋線維芽細胞(MFB)などの非実質細胞から産生される細胞外マトリックス物質の蓄積が関与し、肝線維化は更に発癌の母地になると考えられている。こうして、肝線維化の早期発見と新たな治療薬の開発が急務である。

### <研究シリーズ説明>

本研究室で発見されたサイトグロビン(CYGB)は、肝臓ではHSCのみで発現し、炎症細胞の浸潤や線維化および発癌に寄与し、HSCの非活性化維持に重要なタンパク質であることがわかった。そのため、脱活性化を促すCYGB遺伝子の発現を誘導する因子は新規肝硬変治療に繋がる。CYGBは生理的状態ではHSCに発現するガス分子運搬体であり、活性酸素などのスカベンジャーとしても機能する。肝硬変になるとCYGB陰性の星細胞が増加するため微小環境は低酸素となり、酸化ストレス、持続炎症を伴いながら線維化へと進行する。従って、CYGB発現の回復は微小環境を生理的環境に戻す事で、脱線維化を誘導し、延いてはがん治療薬としての作用を発揮することが期待される。そこで、ヒトHSCにCYGB発現を誘導できる手法の開発は肝線維化抑制、肝がん発症や進展予防になるとの考えのもと、培養ヒトHSCにCYGBを誘導できる物質を探索してきた。その結果、世界で初めてFibroblast growth factor 2 (FGF2)がヒト培養星細胞においてCYGBを誘導できることを見出した。さらに、我々はFGF2がヒト培養星細胞のCYGBを誘導するのみでなく、HSCの活性化マーカーである $\alpha$ 平滑筋アクチン( $\alpha$ SMA)やコラーゲンの発現を低下させることを発見した(右図)。



### <アピールポイント>

FGF2は既知の成長因子であるが、その肝病態への関与の報告は少ない。本研究は、FGF2の機能解析による脱活性化の分子機序の理解を深めつつ、静止期HSCと活性化HSCの両方を用いて化合物ライブラリーから脱線維化物質を選定することも行っている。このような研究は、HSCの静止期と活性化の両方を初代培養細胞で再現できる実験系を開発している当研究グループでのみ実施可能である。

### <利用・用途・応用分野>

我々はCygbがHSCを静止期状態に保つ重要な蛋白質であること、CYGBの発現を増加させるアルンジン酸が脱肝線維化に役立つことを報告している。有効な肝硬変治療薬が開発されれば、患者のQOL向上や医療費の削減など社会に与えるインパクトは大きく、医学的価値は極めて高い。

### <知的財産権・論文・学会発表など>

特願 2015-077604、肝星細胞におけるサイトグロビン誘導物質

Sato-Matsubara M, et al. Fibroblast growth factor 2 (FGF2) regulates cytoglobin expression and activation of human hepatic stellate cells via JNK signaling. *J Biol Chem*. Nov 17; 292(46): 18961–18972. (2017)

松原三佐子、河田則文、サイトグロビンと肝疾患 医学のあゆみ：TPICS, Vol. 261 No. 8, 829-830. (2017)

Sato-Matsubara M, Kawada N. New player in tumor-stromal interaction: Granulin as a novel therapeutic target for pancreatic ductal adenocarcinoma liver metastasis. *Hepatology* Jan;65(1):374-376. (2017)

第31回 肝類洞壁細胞研究会学術集会 肝星細胞におけるTGF $\beta$ 1・Smadシグナルを介したCytoglobin発現制御機構 (2017.11.24-25)

第24回 肝細胞研究会 旭川市民文化会館 造血細胞由来の活性化肝星細胞におけるサイトグロビンの発

現 (2017.6.30-7.1)

第 53 回日本肝臓学会総会(広島) 肝星細胞を標的とした抗線維化治療薬の開発 (2017.6.8-9)

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/liver/>

<他分野に求めるニーズ>なし

キーワード

肝硬変治療薬、線維化、サイトグロビン、肝星細胞