

PRESS RELEASE (2023/08/03)

非アルコール性脂肪性（NASH）の病態に関わる新たな因子を発見

—肥満から進行する肝硬変・肝がんの新たな予防法・治療法開発に期待—

ポイント

- ① 肥満を契機に非アルコール性脂肪性肝疾患／脂肪肝炎（NAFLD/NASH）を発症し、肝硬変や肝がんへと進行する患者が世界的に急増している。
- ② 本研究では、NAFLD/NASH の病態進行に関わる因子を新たに特定することに成功した。
- ③ 栄養シグナルをターゲットにした NAFLD/NASH に対する新たな治療開発が期待される。

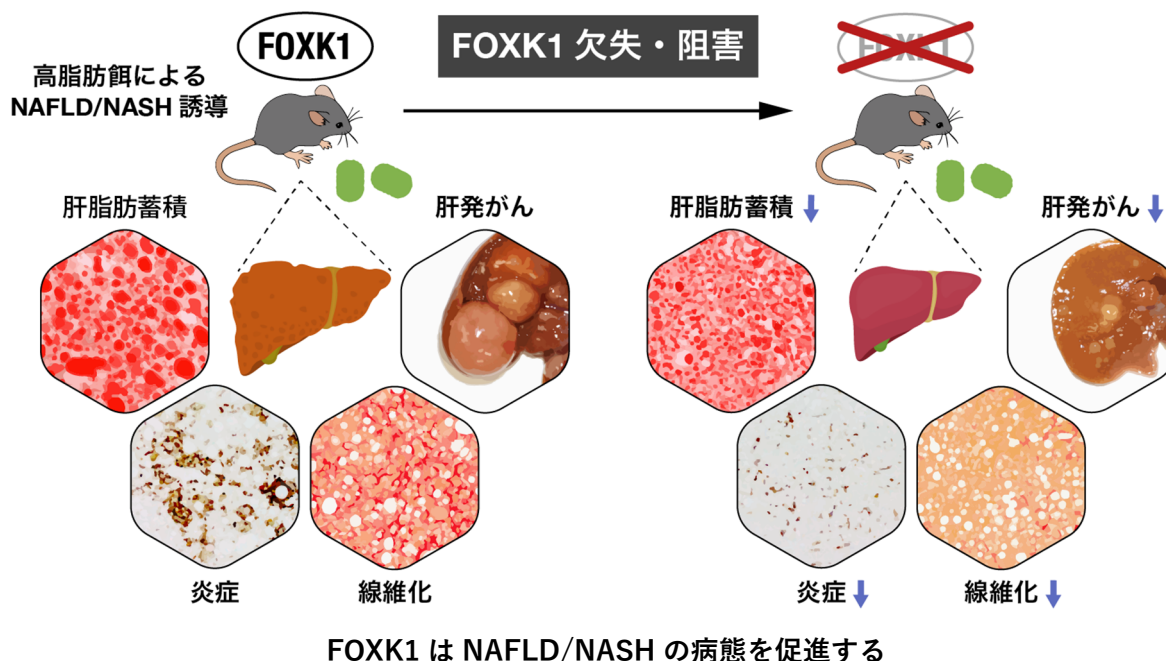
概要

近年、肥満に伴う肝臓への過剰な脂肪蓄積を引き金として、メタボリックシンドローム（※1）の症状の一つである**非アルコール性脂肪性肝疾患／脂肪肝炎（NAFLD/NASH）**（※2）を発症する患者が世界的に急増しています。NAFLD/NASH は病態が進行すると**肝臓の炎症や線維化**を招き、やがて**肝硬変や肝がん**といった命に関わる病気を引き起こす特徴があり、医学的に大きな問題となっています。

九州大学生体防御医学研究所の中山 敬一 主幹教授、藤沼 駿 研究員、中津海 洋一 研究員（現名古屋市立大学・准教授）らの研究グループは、FO XK1（※3）というタンパク質が栄養シグナルを介して肝臓の脂質代謝を制御し、**NAFLD/NASH の病態**を促進していることを新たに発見しました。研究グループは肝臓特異的に FO XK1 を欠失したマウスに NASH を誘導する高脂肪餌を与え、**肝臓の炎症や線維化、さらに引き続いて起こる肝発がんが抑制され、疾患予後が改善**することを示しました。このマウスに通常餌を与えても**特に副作用などは観察されず**、NAFLD/NASH の抑制は過剰に肝臓脂肪が蓄積した場合のみ起こることが分かりました。さらに、アデノ随伴ウイルス（AAV）（※4）を使用した遺伝子治療により肝臓の FO XK1 の発現量を低下させると、同様に NAFLD/NASH の病状を抑制することができました。

今回の発見は、FO XK1 が栄養シグナル下流で働く新しい肝脂質代謝の制御因子として働いていることを見出し、将来的に未だ有効な治療手段に乏しい **NAFLD/NASH に対する副作用の少ない有望な治療標的**になることが期待されます。

本研究成果は米国の雑誌「Cell Reports」に2023年5月18日に掲載されました。



【研究の背景と経緯】

これまでメタボリックシンドロームのような多くの栄養関連疾患において、栄養シグナル制御に関わる mTORC1 (※5) と呼ばれるタンパク質複合体の持続的活性化が知られていました。研究グループは以前、リン酸化プロテオミクス技術を用いて mTORC1 の下流で活性化されるタンパク質の網羅的な探索を行い、その候補の一つである転写因子 FOXK1 (※3) ががん細胞の炎症を促進しがん増大に寄与することを報告していました。しかし、生体内での FOXK1 の役割、特に非アルコール性脂肪性肝疾患／脂肪肝炎 (NAFLD/NASH) を含む栄養関連疾患での振る舞いはいまだ明らかではありませんでした。

【研究の内容と成果】

私たちはまず、遺伝子操作により肝臓特異的に FOXK1 が欠失したマウスを作成し、これに特殊な高脂肪餌を与えることで NASH の病態を誘導しました。すると、野生型のマウスと比較して肝臓への脂肪蓄積が減少し、引き続いて起こる肝炎や線維化といった疾患の予後に関わる病態が軒並み抑制されていることが分かりました (図 1)。また、さらに長期に特殊餌を与えることで NASH から肝がんが引き起こされますが、この発がんの程度にも大幅な改善が観察され、疾患予後 (寿命) が改善 (延長) しました。

FOXK1 は転写因子であるため、これらの結果は肝臓での転写調節が変化したことによるものと考えられました。そこで、FOXK1 がどのような遺伝子の転写調節に関わっているか明らかにするため、RNA-seq や ChIP-seq といった研究手法による絞り込みを行い、結果として脂質代謝に関わる 6 種類の遺伝子を FOXK1 の直接のターゲットとして同定することができました。興味深いことに、これらの遺伝子群は栄養シグナル制御因子である mTORC1 が活性化している時のみ FOXK1 によって発現量が制御されており、飢餓状態などで mTORC1 が非活性の場合にはその効果がなくなります (図 2)。マウスから分離した初代培養肝細胞を用いて実証を行い、インシュリン刺激により mTORC1 が活性化されると通常では脂肪酸酸化 (※6) が抑制されるどころ、FOXK1 が欠失した場合にはこの現象が観察されずに脂肪酸酸化能が高いまま維持されていました。一般的に、肝細胞では栄養シグナルが ON の場合には脂質合成が盛んになり脂肪酸酸化は低下しますが (これを同化 (※7) といいます)、反対に飢餓時など栄養シグナルが OFF の場合には脂肪酸酸化が亢進します (これを異化 (※7) といいます)。これらのことか

ら、肝臓の FOXK1 は同化時に脂肪酸酸化を抑えるブレーキの役割を果たしていることが示唆されました。

【今後の展開】

肝臓での FOXK1 の欠失が NAFLD/NASH の病態抑制につながることから、本研究では疾患治療への応用可能性を実証するため、アデノ随伴ウイルス (AAV) を利用した遺伝子治療をマウスに施し、肝臓特異的に FOXK1 を阻害しました。すると、遺伝子改変マウスと同様に NAFLD/NASH の病態の改善がみとめられました。この結果は、FOXK1 を標的とした阻害が NAFLD/NASH に対する治療戦略として十分に機能し得ることを示唆しています。今後、FOXK1 に対する阻害薬開発により、栄養シグナルを標的とした全く新しい機序のメタボリックシンドローム治療薬誕生が期待されます。

【参考図】

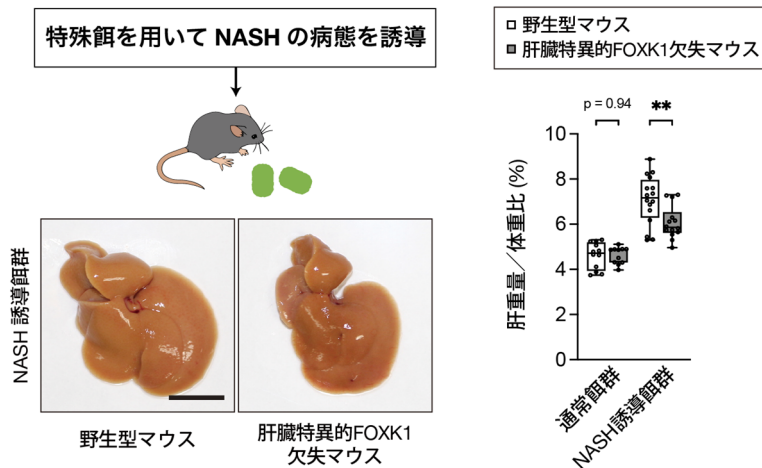


図1 肝臓の FOXK1 の欠失は NASH の病態を抑制する

NASH を誘導する特殊な高脂肪餌を与えると、肝臓特異的 FOXK1 欠失マウスの肝臓への脂肪蓄積が野生型マウスと比較して抑制され、体重あたりの肝重量が低下しました。この現象は通常餌を与えられた群ではみられず、肝臓への脂肪蓄積が強く起こった場合のみ観察されました。

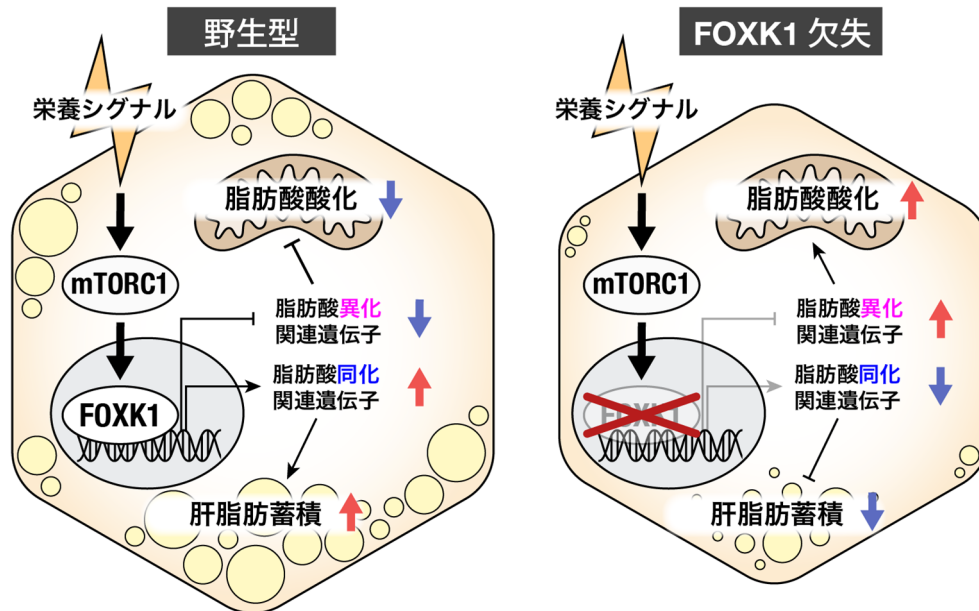


図2 FOXK1 は mTORC1 を介して栄養シグナルを受け取り、肝細胞の脂肪酸酸化を抑制する。FOXK1 は mTORC1 により活性化されると、脂肪酸代謝に関わる遺伝子群の発現をそれぞれ調節するこ

とで、栄養シグナルが ON の時に脂肪酸酸化を抑えるブレーキとして機能し、肝臓に栄養である脂肪が蓄積する助けとなっていました。そのため FOXK1 が欠失した肝細胞ではこのブレーキが働かず、結果として脂肪肝の病態が改善したと考えられました。

【用語解説】

(※1) メタボリックシンドローム：肥満に伴う高インスリン血症を原因とした全身代謝疾患で、高血糖・高血圧・脂質異常症などの症状から動脈硬化性疾患やがんを引き起こします。

(※2) 非アルコール性脂肪性肝疾患／脂肪肝炎 (NAFLD/NASH)：肝臓に脂肪が蓄積し肝障害の原因となる疾患で、肥満や糖尿病と強く関連しており、世界人口の 25%が NAFLD であると言われています。病気が進行すると肝硬変や肝がんなど命に関わる合併症を引き起こします。

(※3) 転写因子 FOXK1：転写因子とは DNA に結合し遺伝子発現を調節するタンパク質群の総称です。FOXK1 はフォークヘッドボックスと呼ばれる DNA 結合領域をもつ転写因子ファミリーの一つです。

(※4) アデノ随伴ウイルス (AAV)：病原性の少ないウイルスベクターの一つで、生体内のさまざまな細胞にゲノムを送達することができることから、近年多くの臨床試験などで盛んに利用されている遺伝子治療手段の一つです。

(※5) mTORC1：インシュリン刺激などの栄養シグナルの細胞内センサーとして機能しているタンパク質複合体で、主にタンパク質合成などさまざまな生体内現象を制御しています。

(※6) 脂肪酸酸化：肝細胞などに蓄積した脂肪滴の中には主に脂肪酸の形でエネルギーが貯蔵されており、ミトコンドリア内で β 酸化という代謝経路により分解され、エネルギーが産生されます。脂肪酸酸化は飢餓時に強く活性化されることが知られています。

(※7) 異化と同化：異化は生体分子の分解、同化は生体分子の合成を行う現象で、生物は常に体の中の栄養状態を感知して異化作用と同化作用のバランスを調節しています。脂肪酸酸化は脂肪酸を分解しエネルギーを取り出す反応なので、異化作用に含まれます。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（JP18H05215）および武田科学振興財団（医学部博士課程奨学助成）の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Cell Reports

タイトル：FOXK1 promotes nonalcoholic fatty liver disease by mediating mTORC1-dependent inhibition of hepatic fatty acid oxidation

著者名：Shun Fujinuma, Hirokazu Nakatsumi, Hideyuki Shimizu, Shigeaki Sugiyama, Akihito Harada, Takeshi Goya, Masatake Tanaka, Motoyuki Kohjima, Masatomo Takahashi, Yoshihiro Izumi, Mikako Yagi, Dongchon Kang, Mari Kaneko, Mayo Shigeta, Takeshi Bamba, Yasuyuki Ohkawa, and Keiichi I. Nakayama

DOI：10.1016/j.celrep.2023.112530.

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授

中山 敬一（ナカヤマ ケイイチ）

TEL：092-642-6815 FAX：092-642-6819

Mail：nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp