

研究助成 2019 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

| | |
|--------------|-------------------------------------|
| 所 属 | 東京医科歯科大学生体材料工学研究所バイオエレクトロニクス分野 |
| 氏 名 | 伊藤 美智子 |
| 研究テーマ | 細胞死を起点とする非アルコール性脂肪性肝炎の発症機構解明と治療戦略開発 |

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 (図表、写真などの貼付を含む)

生体は環境中の様々なストレスにさらされており、ストレスが遷延化して細胞死が増加すると、正常な修復機転を逸脱して組織線維化に至る。近年、臓器や疾患に応じて死細胞の性質や間質細胞の活性化機構は異なることが指摘されており、疾患特異性を理解することが重要であると考えられる。非アルコール性脂肪性肝炎（NASH: nonalcoholic steatohepatitis）は肝細胞死の増加が特徴であり、慢性炎症から肝線維化に至る疾患として注目されているが、単純性脂肪肝から NASH に進展する分子機構には不明な点が多い。申請者らは NASH の肝臓において細胞死に陥った肝細胞をマクロファージが取り囲む特徴的な病理学的構造 CLS (crown-like structure) を見出し、その周辺には活性化線維芽細胞が存在し、病態形成の起点となることを報告した。本研究では、申請者らが独自に開発した NASH モデルを活かし、肝細胞死を起点とする慢性炎症がもたらす間質細胞の機能変容と NASH・肝細胞癌の病態形成との関連を検討した。

単純性脂肪肝では中性脂肪が蓄積するのに対し、NASH ではコレステロールをはじめとする脂肪毒性を有する脂質の蓄積が指摘されているが、申請者らは CLS 内部にコレステロール結晶が存在し、マクロファージがコレステロールを取り込んで泡沫化していることを見出した。マクロファージ細胞株に対してコレステロール結晶を添加すると、リソソーム機能を障害し、線維化促進因子の発現が亢進した。リソソーム内コレステロールを排泄する超分子を NASH モデルマウスに投与したところ、マクロファージのコレステロール含量が減少し、肝線維化が改善した。さらに、NASH の線維芽細胞では癌関連パスウェイが活性化しており、その中で最も高発現する FGF9 (fibroblast growth factor 9) は飽和脂肪酸によって発現が誘導されること、FGF9 は線維芽細胞自身の活性化や肝癌細胞のアポトーシスを抑制することを明らかにした。

炎症・線維化の起点となる CLS では、肝細胞に由来するコレステロール結晶をマクロファージが取り込むことでリソソーム機能不全に陥り、線維化促進因子の発現増加を介して NASH の病態形成に寄与すると考えられた(図)。また、飽和脂肪酸による線維芽細胞活性化が発癌を促進する微小環境を形成している可能性が示唆された(図)。本研究によって NASH 病態に特徴的な間質細胞の活性化機構の一端が明らかになるとともに、マクロファージのリソソーム機能を標的とする新たな NASH 治療戦略の可能性が示された。

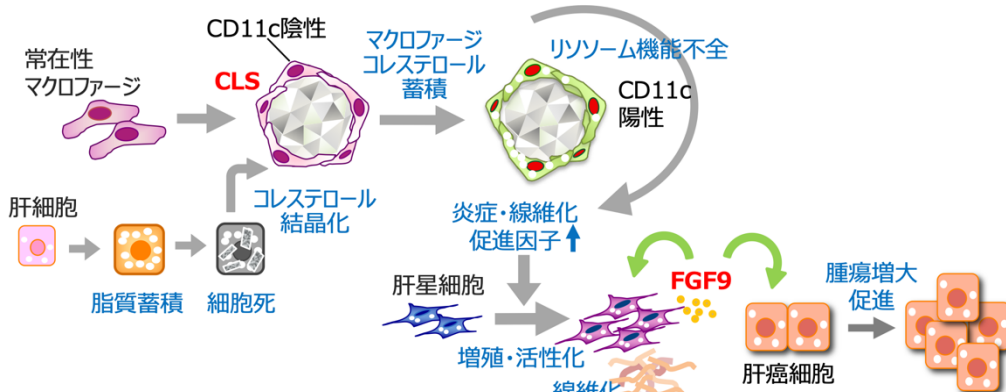


図. NASH病態における間質細胞の活性化機構

研究助成 2019 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

| | | |
|---|---|--------------------------------|
| 所 | 属 | 東京医科歯科大学生体材料工学研究所バイオエレクトロニクス分野 |
| 氏 | 名 | 伊藤 美智子 |

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

| | |
|---|---|
| 1 | Kanamori Y, Tanaka M, <u>Itoh M</u> , Ochi K, Ito A, Hidaka I, Sakaida I, Ogawa Y, Suganami T. Iron-rich Kupffer cells exhibit phenotypic changes during the development of liver fibrosis in NASH. iScience 24: 102032, 2021. 査読有 |
| 2 | Yoshioka N, Tanaka M, Ochi K, Watanabe A, Ono K, Sawada M, Ogi T, <u>Itoh M</u> , Ito A, Shiraki Y, Enomoto A, Ishigami M, Fujishiro M, Ogawa Y, Suganami T. The sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor Tofogliflozin prevents the progression of nonalcoholic steatohepatitis-associated liver tumors in a novel murine model. Biomed. Pharmacother. 140: 111738, 2021. 査読有 |
| 3 | <u>Itoh M</u> , Suganami T, Ogawa Y. Role of chronic inflammation in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: lessons from a unique mouse model using melanocortin receptor-deficient mice. Endocr. J. 68: 743-749, 2021. 査読有 |
| 4 | <u>Itoh M</u> , Ogawa Y, Suganami T. Chronic inflammation as a molecular basis of nonalcoholic steatohepatitis: role of macrophages and fibroblasts in the liver. Nagoya J. Med. Sci. 82: 391, 2020. 査読有 |
| 5 | Yoshida T, Tsuchiya A, Kumagai M, Takeuchi S, Nojiri S, Watanabe T, Ogawa M, <u>Itoh M</u> , Takamura M, Suganami T, Ogawa Y, Terai S. Blocking sphingosine 1-phosphate receptor 2 accelerates hepatocellular carcinoma progression in a mouse model of NASH. Biochem. Biophys. Res. Commun. 530: 665-672, 2020. 査読有 |
| 6 | Watanabe T, Tsuchiya A, Takeuchi S, Nojiri S, Yoshida T, Ogawa M, <u>Itoh M</u> , Takamura M, Suganami T, Ogawa Y, Terai S. Development of a non-alcoholic steatohepatitis model with rapid accumulation of fibrosis, and its treatment using mesenchymal stem cells and their small extracellular vesicles. Regen. Ther. 14: 252-261, 2020. 査読有 |

| | |
|---|---|
| 7 | Kawakubo M, Tanaka M, Ochi K, Watanabe A, Saka-Tanaka M, Kanamori Y, Yoshioka N, Yamashita S, Goto M, <u>Itoh M</u> , Shirakawa I, Kanai S, Suzuki H, Sawada M, Ito A, Ishigami M, Fujishiro M, Arima H, Ogawa Y, Suganami T. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevents nonalcoholic steatohepatitis-associated liver fibrosis and tumor development In mice independently of its anti-diabetic effects. Sci. Rep. 10: 983, 2020. 査読有 |
|---|---|

| 2. 学会発表実績 | | |
|--|------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 | | |
| | 発表時期 | 発表学会名、発表者名、演題 |
| 1 | 2021/7/26 | 日本 Cell death 学会第 29 回学術集会・伊藤美智子、田中都、小川佳宏、菅波孝祥「NASH 発症における死細胞貪食・処理の病態生理的意義」（シンポジウム） |
| 2 | 2021/5/20 | 第 64 回日本糖尿病学会学術集会・伊藤美智子、小川佳宏、菅波孝祥「NASH マウスモデルの確立を通じた病態解析・治療戦略開発への挑戦」（シンポジウム） |
| 3 | 2021/3/30 | 第 98 回日本生理学会大会・ <u>Michiko Itoh</u> , Takayoshi Suganami 「Role of cholesterol metabolism in macrophages in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis」（シンポジウム） |
| 4 | 2021/3/21 | 第 41 回日本肥満学会学術集会・伊藤美智子、菅波孝祥、小川佳宏「新規 NASH モデルの開発と病態形成機構の解明」（日本肥満学会学術奨励賞受賞講演） |
| 5 | 2021/3/21 | 第 41 回日本肥満学会学術集会・伊藤美智子、金井紗綾香、金森耀平、田中都、松元亮、宮原裕二、小川佳宏、菅波孝祥「NASH 発症過程における死細胞貪食障害の病態生理的意義」 |
| 6 | 2020/11/13 | 第 30 回日本内分泌学会臨床内分泌代謝 Update・伊藤美智子「新規マウスモデルの確立による非アルコール性脂肪性肝炎の病態生理の解明」（日本内分泌学会研究奨励賞受賞講演） |
| 7 | 2020/2/20 | Keystone Symposia for the meeting on Fibrosis and Tissue Repair ・ <u>M. Itoh</u> , M. Asakawa, T. Suganami, S. Tanaka, Y. Ogawa. 「Upregulation of cancer associated gene expression in activated fibroblasts in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis.」 |
| 3. 投稿、発表予定 | | |
| | 投稿/発表時期 | 雑誌名、学会名等 |
| 1 | | |