

第 10 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 – 研究成果報告書（追加助成） <概要>

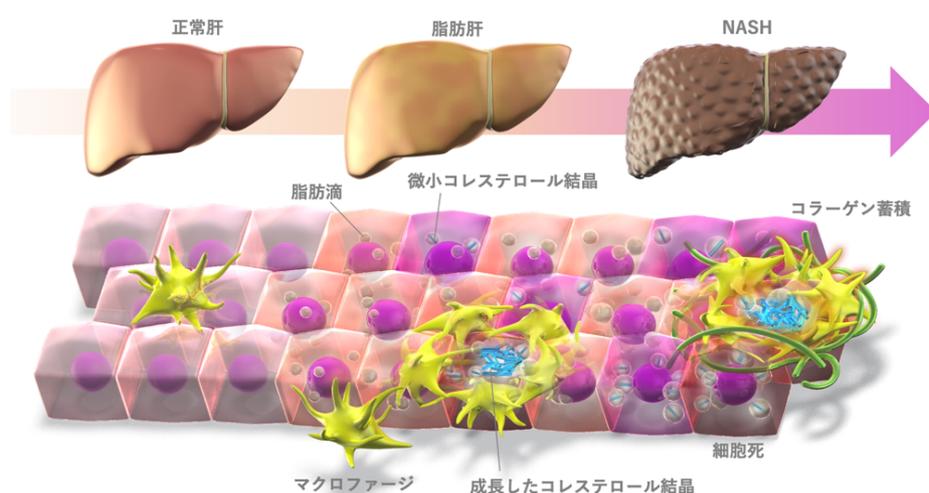
所 属	東京医科歯科大学学生体材料工学研究所有機生体材料学分野
氏 名	伊藤 美智子
研究テーマ	細胞死を起点とする非アルコール性脂肪性肝炎の発症機構解明と治療戦略開発

- 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)

メタボリックシンドロームの肝臓における表現型と言われる非アルコール性脂肪性肝疾患の中で、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH: non-alcoholic steatohepatitis）は炎症・線維化と特徴とし、肝硬変・肝細胞癌に進展する重症型である。予後良好な単純性脂肪肝と NASH をわける特徴の 1 つは肝細胞死であり、死細胞が起点となって慢性炎症から組織線維化に至ると考えられる。申請者らは死細胞の周囲にマクロファージや線維芽細胞が集積する細胞間相互作用の「場」である CLS（crown-like structure）を見出し、CLS 構成マクロファージが病態形成に重要な役割を果たす疾患特異的マクロファージ亜集団であることを明らかにしてきた。本研究では、マクロファージが死細胞からのどのようなシグナルを受け取り、組織線維化を促進する形質を獲得するのか、その分子機構を検討した。

NASH モデルマウスの肝臓では細胞死に陥った肝細胞の残余脂質内部にコレステロール結晶化が認められ、死細胞を取り囲む CD11c 陽性マクロファージに遊離コレステロールが蓄積していることを見出した。リソソーム内コレステロールを排泄する超分子βCD ポリロタキサンを NASH モデルマウスに対して病態発症後に 6 週間持続皮下投与を行ったところ、体重には変化はないものの肝線維化が改善した。このとき肝コレステロール含量には変化がなく、CD11c 陽性マクロファージのコレステロール含量が低下したことから、βCD ポリロタキサンはマクロファージに作用して肝線維化を改善することが示唆された。この分子機構を明らかにするため、脂肪肝から単離したマクロファージに対してコレステロール結晶を添加すると、リソソームストレス応答および転写因子 Egr1（early growth response 1）の活性化を介して線維化促進因子の発現が亢進し、βCD ポリロタキサン添加によって抑制されることを見出した。

近年、シングルセル解析技術の進歩により、NASH の病態形成におけるマクロファージの多様性や分化に関する理解が深まりつつあるが、その活性化機構には不明な点が多かった。本研究では、死細胞に由来するコレステロール・コレステロール結晶が、その貪食処理にあたるマクロファージの疾患特異的活性化を誘導し、死細胞



を起点とする肝線維化発症に寄与することを明らかにした（図）。ヒト NASH においてもコレステロール結晶化やマクロファージのリソソームストレスが認められることが知られており、マクロファージに蓄積したコレステロールを標的とする新たな NASH 治療戦略の開発が期待される。

第 10 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成）＜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有機生体材料学分野
氏 名	伊藤 美智子

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 論文の PDF を添付すること。 ● 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	<p><u>Michiko Itoh</u>, Atsushi Tamura, Sayaka Kanai, Miyako Tanaka, Yohei Kanamori, Ibuki Shirakawa, Ayaka Ito, Yasuyoshi Oka, Isao Hidaka, Taro Takami, Yasushi Honda, Mitsuyo Maeda, Yasuyuki Saito, Yoji Murata, Takashi Matozaki, Atsushi Nakajima, Yosky Kataoka, Tomoo Ogi, Yoshihiro Ogawa, Takayoshi Suganami. Lysosomal cholesterol overload in macrophages promotes liver fibrosis in a mouse model of NASH. J. Exp. Med. 220: e20220681, 2023. 査読あり</p>
2	
3	
4	

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。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 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	2023/11	第 44 回日本肥満学会学術集会. 伊藤美智子, 菅波孝祥「細胞死を起点とする NASH の病態理解と医学応用—医工連携を通して—」
2	2023/11	第 96 回日本生化学会大会. 伊藤美智子, 菅波孝祥「NASH におけるマクロファージの脂質代謝変容とリソソームストレス」
3	2023/5	第 9 回肝臓と糖尿病・代謝研究会. 伊藤美智子, 菅波孝祥「NASH 病態形成における脂肪毒性の理解と医学応用」
4	2023/3	Keystone Symposia for the meeting on Metabolic Syndrome and Diabetes as Drivers of NAFLD/NASH. Michiko Itoh, Miyako Tanaka, Takayoshi Suganami: Lysosomal cholesterol overload triggers macrophage phenotypic changes and promotes liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis.
5	2023/3	第 100 回日本生理学会大会. 伊藤美智子, 菅波孝祥「The role of cholesterol overload in macrophages as a novel molecular mechanism of non-alcoholic steatohepatitis.」
6	2022/12	第 43 回日本肥満学会学術集会. 伊藤美智子, 金井紗綾香, 白川伊吹, 田中都, 小川佳宏, 菅波孝祥「NASH 発症におけるマクロファージのリソソーム機能障害と病態生理的意義の解明」
7	2022/11	第 95 回日本生化学会大会. 伊藤美智子, 田村篤志, 金井紗綾香, 白川伊吹, 田中都, 金森耀平, 小川佳宏, 菅波孝祥「マクロファージの脂質代謝障害に着目した NASH 発症機構の解明」
8	2022/10	第 26 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会. 伊藤美智子, 菅波孝祥「Role of cholesterol metabolism in macrophages in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis」
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		