

28T-am09S

FGF19 による非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 改善作用の分子機構

○山田 真佑花¹, 土田 芽衣¹, 高橋 未来¹, 平田 祐介¹, 宮田 昌明², 吉成 浩一³, 野口 拓也¹, 松沢 厚¹ (¹東北大・院薬・衛生化学, ²水産大学校食品科学科, ³静岡県立大・薬・衛生分子毒性学)

【目的】非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) は、明らかなアルコール摂取歴がないにもかかわらず、アルコール性肝障害に類似した肝臓の線維化・炎症が認められる病態である。fibroblast growth factor (FGF) 15 (マウス) /FGF19 (ヒト) は、FGF ファミリーの中で内分泌性 (ホルモン様) FGF として機能する。両者は核内受容体 farnesoid X receptor (FXR) を介して小腸で発現上昇し、血流に乗って肝臓に発現する FGF 受容体 (FGFR) に作用することで、胆汁酸合成・細胞増殖・糖代謝および脂質代謝など様々な生理機能を調節している。NASH 患者は FGF19 の発現レベルが低く、さらに、その機構は不明であるが、FXR のアゴニストが NASH 病態を改善させることが報告されている。そこで本研究では、FGF19 による NASH 改善作用の解析とその分子機構の解明を目的とした。

【方法】メチオニン-コリン欠乏 (MCD) 飼料の給餌により NASH モデルマウスを作製した。また、大腸菌を用いた発現系で得られたリコンビナント FGF19 を NASH モデルマウスに皮下投与し、肝障害・脂肪蓄積・線維化などの指標を検討することで、NASH における FGF19 投与の効果を評価した。さらに、マウス肝癌由来細胞株 Hepa1-6 を用いて、肝細胞死に対する FGF19 の効果を細胞レベルで評価した。

【結果および考察】MCD 飼料を給餌した NASH モデルマウスに FGF19 を投与すると、血中肝障害マーカーレベルならびに炎症および線維化マーカーの肝 mRNA レベルが有意に低下したことから、FGF19 の投与は NASH の病態改善作用を有することが示唆された。また、マウス肝癌由来の Hepa1-6 細胞では、FGF19 によってサイトカイン誘導性の細胞死が有意に抑制されたことから、FGF19 投与による肝細胞の炎症誘導性細胞死の抑制が NASH 病態改善作用のメカニズムの一つとして考えられた。