

# 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<sup>1</sup>, 土田 芽衣<sup>1</sup>, 高橋 未来<sup>1</sup>, 平田 祐介<sup>1</sup>, 宮田 昌明<sup>2</sup>, 吉成 浩一<sup>3</sup>,  
野口 拓也<sup>1</sup>, 松沢 厚<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>東北大・院薬・衛生化学, <sup>2</sup>水産大学校食品科学科, <sup>3</sup>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。