

23R-am01

FGF19による非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 改善の新規分子メカニズム

○山田 真佑花¹, 土田 芽衣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東北大学・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)

【背景・目的】非アルコール性脂肪性肝炎 (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。最近、内分泌性 (ホルモン様) FGF として機能する Fibroblast growth factor (FGF) 19 の類似体 NGM282 が NASH 治療薬として有用であることが判明し、現在、臨床試験が進められている。しかしながら、その作用機序については不明な点が多い。そこで本研究では、FGF19による NASH 改善作用の解析とその新たな分子機構解明を目的とした。

【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、NASH における FGF19 投与の効果を評価した。さらに、NASH の発症・進行に関与する様々なストレス刺激が誘導する細胞死についても解析を行い、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・考察】NASH モデルマウスに FGF19 を投与すると、血中肝障害マーカーの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、NASH 発症に関与する TNF- α 誘導性の細胞死が FGF19 によって有意に抑制されることが判明した。TNF- α 誘導性細胞死の誘導経路には、構成するシグナル分子の違いから TRADD 依存的な経路と RIP1 依存的な経路の2種類が存在するが、興味深いことに、FGF19 は TRADD 依存的な経路は全く抑制しない一方で、RIP1 依存的な経路は有意に抑制した。以上の結果から、FGF19 による RIP1 依存的な TNF- α 誘導性細胞死の抑制が NASH 病態改善作用の新たなメカニズムの一つとして考えられた。