

非アルコール性脂肪肝炎に対する新規治療法の開発

～リポファジーの臨床応用の可能性を示した論文掲載について～

本研究成果のポイント

- 脂質蓄積疾患は全身の多くの臓器で問題となっていますが、特に非アルコール性脂肪性肝疾患または肝炎 (NAFLD/NASH) では、高い有病率にもかかわらず確立した治療方法が無いことが問題となっています。
- 本研究では、脂肪滴選択的オートファジーであるリポファジーが脂肪を細胞外に放出することで肝炎を改善することを明らかにしました。
- 心疾患に対して古くから使用されているジゴキシンが疾患モデルマウスにおいて、リポファジーを介して NAFLD/NASH の改善効果を有することを明らかにしました。
- リポファジーは全身の脂質蓄積疾患に対して有効である可能性があり、今後の臨床応用が期待されます。

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 研究生 南 喜人、同 講師 星野 温、同 教授 的場聖明らの研究グループは、リポファジーが非アルコール性脂肪性肝疾患または肝炎 (NAFLD/NASH) に対して保護的に作用するメカニズムを解明し、さらに化合物スクリーニングによりリポファジー誘導薬剤を発見しました。本件に関する論文が、科学雑誌『Nature Communications』に 2023 年 7 月 13 日付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、リポファジーが脂肪滴を細胞外に排泄することで NAFLD/NASH を改善することを初めて明らかにしました。本研究成果をもとに、今後は NAFLD/NASH を含む全身の脂質蓄積疾患に対してリポファジーによる新規治療法の開発が期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Nature Communications 発表媒体 ■ オンライン速報版 雑誌の発行元国 米国 オンライン閲覧 可 https://www.nature.com/articles/s41467-023-39404-6 掲載日 2023年7月13日
論文情報	論文タイトル (英・日) Liver lipophagy ameliorates nonalcoholic steatohepatitis through extracellular lipid secretion (肝臓のリポファジーは細胞外脂質分泌を介して非アルコール性脂肪肝炎を改善する)

	<p>代表著者 京都府立医科大学大学院 医学研究科 循環器内科学 南 喜人 京都府立医科大学大学院 医学研究科 循環器内科学 星野 温</p> <p>共同著者 京都府立医科大学大学院 医学研究科 循環器内科学 樋口雄亮 京都府立医科大学大学院 医学研究科 内分泌・代謝内科学 濱口真英 京都府立医科大学大学院 医学研究科 循環器内科学 金子優作 京都府立医科大学大学院 医学研究科 腎臓内科学 桐田雄平 京都府立医科大学大学院 医学研究科 循環器内科学 民西俊太 京都府立医科大学大学院 医学研究科 循環器内科学 西地稔幸 京都府立医科大学大学院 医学研究科 細胞生理学 樽野陽幸 京都府立医科大学大学院 医学研究科 内分泌・代謝内科学 福井道明 ペンシルベニア大学医学部 心血管研究所 Zoltan Arany 京都府立医科大学大学院 医学研究科 循環器内科学 的場聖明</p>
研究情報	<p>研究課題名 肝臓のリポファジーは細胞外脂質分泌を介して非アルコール性脂肪肝炎を改善する</p> <p>代表研究者 京都府立医科大学大学院 医学研究科 循環器内科学 星野 温</p> <p>共同研究者 京都府立医科大学大学院 医学研究科 循環器内科学 南 喜人 京都府立医科大学大学院 医学研究科 循環器内科学 的場聖明</p> <p>資金的関与（獲得資金等） 科学研究費助成事業 基盤研究（B）19H03658, 22H03071 加藤記念バイオサイエンス振興財団 第32回研究助成 小野医学研究財団 第34回研究助成</p>

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

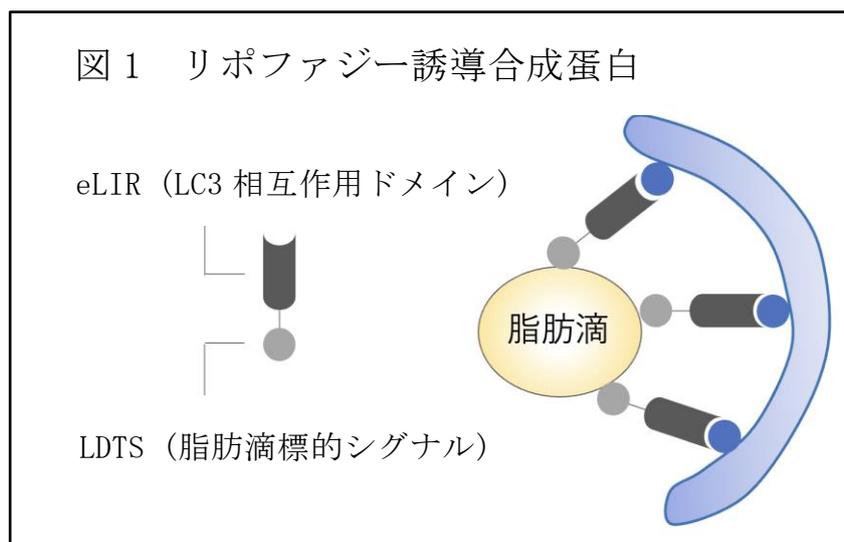
非アルコール性脂肪性肝疾患（以下「NAFLD」という。）は世界的に増加しており、その有病率は現在約25%と推測されています。NAFLD患者の20~30%は非アルコール性脂肪肝炎（以下「NASH」という。）に移行し、さらに肝硬変、最終的には肝細胞がんに移行する可能性があります。NAFLDは有病率が高く臨床的にも重要であるにも関わらず、確立された治療法が無いことが問題となっています。

細胞質内における脂肪分解を促進することで脂肪を減少させる治療法は、これまでも検討がなされてきましたが、遊離脂肪酸の毒性によりかえって肝炎を悪化させることが知られています。一方、オートファジーは一般的には非選択的に多くの物質をオートファゴソーム膜により隔離、分解する経路として知られていますが、特定の標的を分解する選択的オートファジーも報告されています。今回の研究では、脂肪

滴を標的とした選択的オートファジーであるリポファジーに注目し、NAFLD/NASH に対する新規治療方法の開発を目的としました。

2 研究内容・成果の要点

本研究では、はじめにリポファジーを誘導するアダプター蛋白質を作製することで、メカニズムの究明を可能としました。アダプター蛋白質は脂肪滴を標的とするシグナルと、オートファゴソーム膜を誘導する最適化した LC3 相互作用ドメイン(eLIR)を組み合わせて設計しました(図1)。



肝細胞特異的にリポファジーを誘導すると、脂肪蓄積量を減少させるだけでなく、肝細胞の炎症や繊維化も抑制していました(図2)。そのメカニズムとしてリポファジーは一般的なオートファジーとは異なり、脂肪を細胞外に放出することで細胞内の脂肪を減少させることが明らかになりました。リポファジーは細胞内で脂肪を分解するのではなく、脂肪滴を細胞外に排泄する経路を辿ることで、炎症を惹起することなく脂肪を減らし肝炎を改善することが分かりました(図3)。

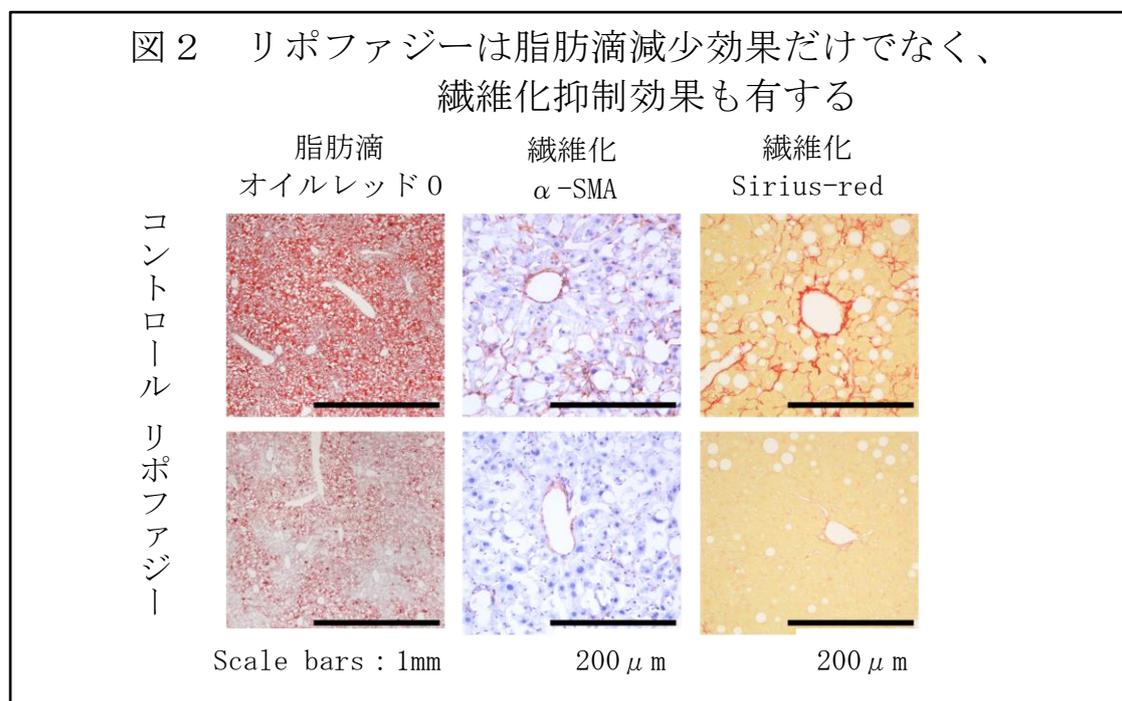
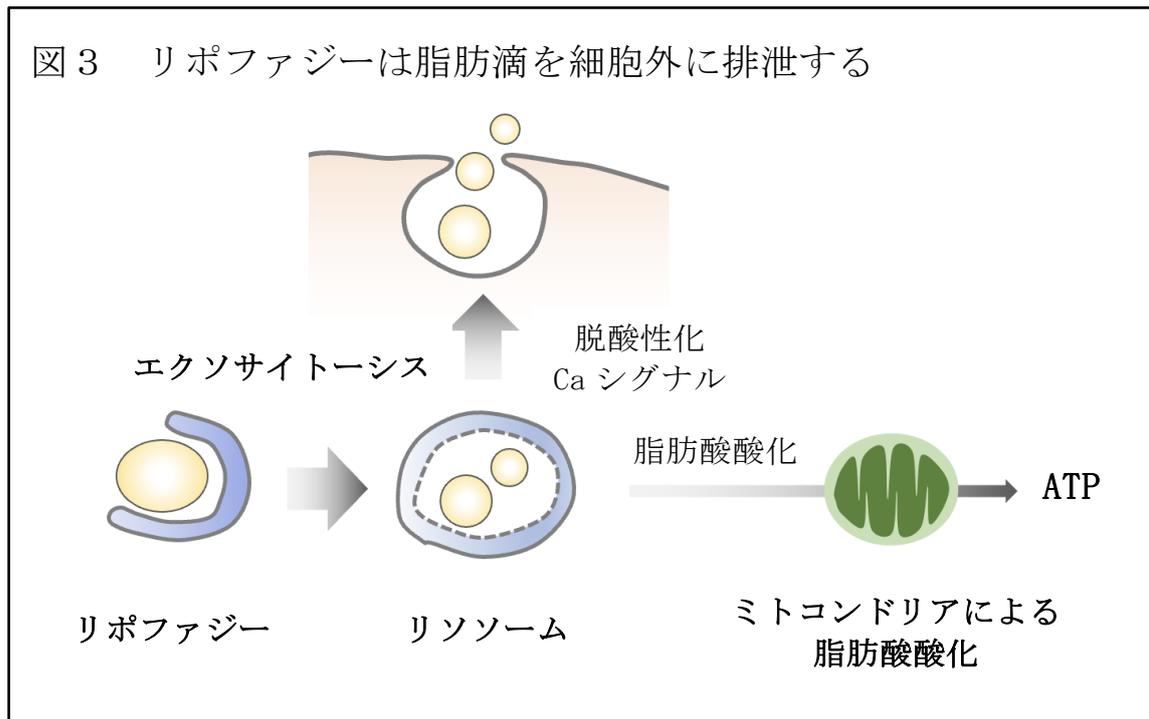
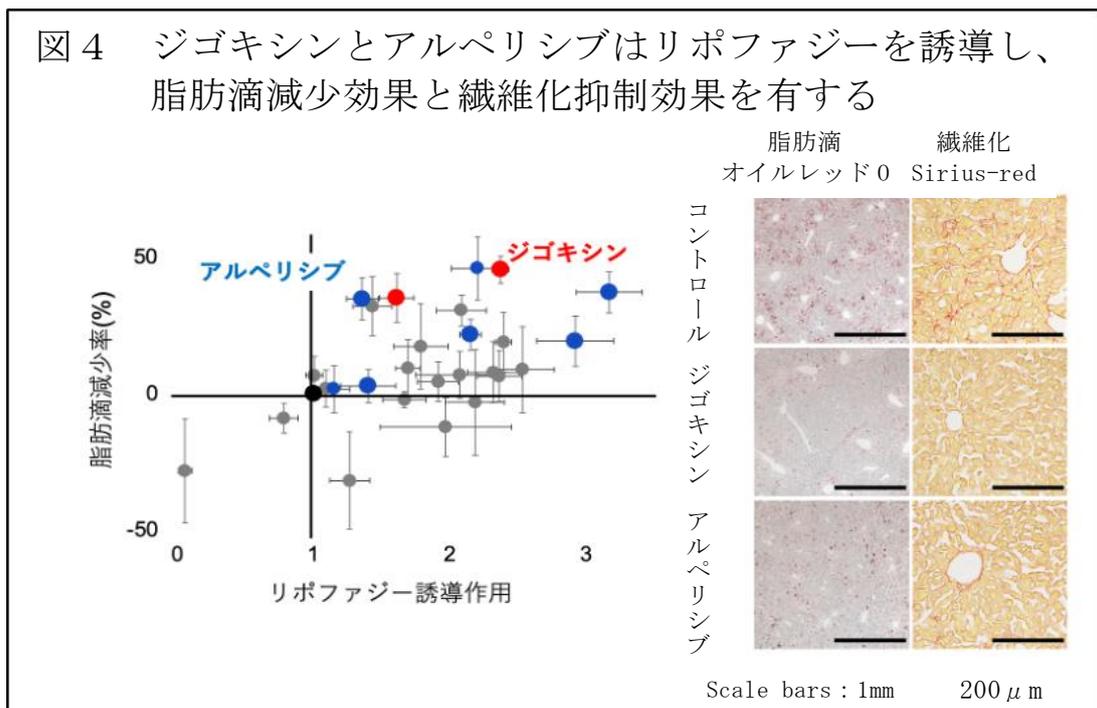


図3 リポファジーは脂肪滴を細胞外に排泄する



リポファジーの誘導が NAFLD/NASH の新たな治療戦略になり得ることが示されたため、次にリポファジーを誘導する化合物スクリーニングを行いました。その結果、現在すでに病気の治療で使用されているジゴキシンとアルペリシブがリポファジー活性化剤として同定されました。さらに、疾患モデルマウスを用いた検討でも脂肪蓄積と線維化の抑制効果を示しました(図4)。

図4 ジゴキシンとアルペリシブはリポファジーを誘導し、脂肪滴減少効果と繊維化抑制効果を有する



最後に、ジゴキシンは古くから心臓疾患に対する治療薬として使用されているため、ジゴキシン内服患者における脂肪肝の有病率を検証しました。京都府立医科大学附属病院において、2011年から2020年の10年間でジゴキシン投与と腹部超音波検査を受けた被験者を抽出しケース・コントロール研究を実施しました。対象群は年齢、性別、BMI、心房細動の有無で割り当てて検討したところ、脂肪肝の有病率は対象群と比較してジゴキシン内服患者では有意に低下していました(図5)。

図5 ジゴキシン内服の有無による脂肪肝の有病率の差

	コントロール	ジゴキシン	P値
総数	240	240	
脂肪肝	23.8% (57)	15.4% (37)	0.025
心房細動	75.0% (180)	75.0% (180)	
男性	62.5% (150)	62.5% (150)	
年齢	71.3±9.6	71.3±9.6	0.96
BMI(kg/m²)	21.3±3.1	21.3±3.1	0.88

以上の研究結果から、リポファジーは肝臓において脂肪滴を細胞外に排泄することでNAFLD/NASHに対する肝臓保護効果を有しており、リポファジー誘導薬剤であるジゴキシンがNAFLD治療に有用である可能性を示しました。

3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究では、脂肪滴選択的オートファジー誘導アダプター蛋白質がリポファジーを活性化し、脂肪滴を細胞外に排泄することでNAFLD/NASHを改善する事を示しました。さらに心臓病治療薬であるジゴキシンがリポファジーを誘導し、NAFLD/NASHに対する治療薬となる可能性も示しました。一方で、ジゴキシンは治療域が狭く、高容量での使用は心臓への副作用も懸念されるため、現在、我々の研究グループではジゴキシンに肝臓指向性を付加する技術を求めています。今後、ジゴキシンをより肝臓特異的にはたらかせる技術とマッチングさせることで、有効な治療法が確立されていないNAFLD/NASHに対する治療成績を向上させることが期待されます。

さらに、リポファジーはNAFLD/NASHだけでなく、動脈硬化症など全身の多くの脂質蓄積疾患にも応用できる可能性があり、多くの患者さんに貢献することが期待されます。

<研究に関すること>

循環器内科学 学内講師 星野 温
 電話：075-251-5511
 E-mail：a-hoshi@koto.kpu-m.ac.jp

<広報に関すること>

事務局企画広報課 担当：堤
 電話：075-251-5804
 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp