

非アルコール性脂肪肝炎の発症機序を解明するための 手がかりを発見

—脳由来神経栄養因子 BDNF が関与する末梢病態—

<報道概要>

徳島大学大学院医歯薬学研究部の清水真祐子講師、医学部医学科 4 年の尾崎ゆい、大学院医歯薬学研究部の常山幸一教授をはじめ、金沢工業大学、香川大学、産業技術総合研究所からなる研究チームは、脳で機能することが知られている神経栄養因子 BDNF の発現低下が、末梢臓器である肝臓の疾患発症に関与することを発見しました。本研究成果は 2023 年 10 月 2 日にジョン・ワイリー・アンド・サンズ社の英国科学雑誌「The Journal of Pathology」に発表されました。

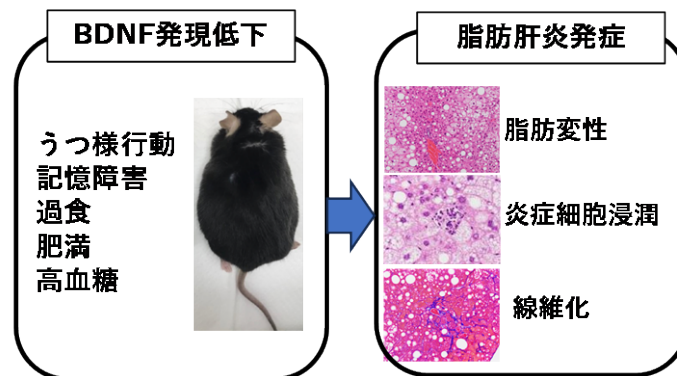


図1 脳由来神経栄養因子BDNFの発現低下が肝臓における脂肪肝炎の発症を惹起することを見出した

<研究内容>

「脳由来神経栄養因子 BDNF」は脳の発達や記憶、学習をはじめとする脳の働きに必須のタンパク質として知られています。しかし、その役割は脳だけでなく、食欲や代謝のコントロールにも関与することが報告されています。本研究では、BDNF の発現量が低下したマウスの末梢臓器を調べてみると、肝臓では脂肪蓄積が見つかり、さらに炎症や線維化が伴う非アルコール性脂肪肝炎 (NAFLD) * を発症していることがわかりました。

NAFLD の発症には、肝臓内の代謝障害のみならず、肝外組織における炎症など複数の要因が重なって関与することが近年報告されております。そのため、研究グループは脳機能の低下と NAFLD の発症が関係するかもしれない

と仮定し、BDNF 発現低下マウスにおいて肝臓の病理組織学的解析と遺伝子発現変化を調べることのできるトランスクリプトーム解析を中心に行いこれらを検証しました。

その結果、BDNF 発現低下マウス（2種類の BDNF 遺伝子改変マウス）においてヒトの NASH の臨床学的特徴のすべてが観察されることを見出しました。具体的には、肥満、高血糖、高インスリン血症、肝臓における脂肪蓄積、炎症および線維化が見つかり、また、肝外病変として脂肪組織における炎症像（crown-like structure）を確認しました。加えて、トランスクリプトームの解析により、脂質代謝障害や好中球の浸潤、酸化ストレスの亢進などを示す挙動を確認することができました。これらの結果から、BDNF 発現低下マウスが自己免疫性肝炎や薬剤性肝障害などの他の肝疾患ではなく NASH を発症していることが確かめられました。

BDNF 発現低下マウスには、記憶・学習への影響だけでなく、BDNF が食欲中枢に抑制的に作用することにより過食を引き起こし、肥満関連代謝障害が引き起こされることが知られています。そこで次に研究チームは、BDNF の肝臓への作用と過食への作用を分けるため、BDNF 発現低下マウスに摂食制限を施し、肥満に依存しない、BDNF の肝臓への直接的な作用について調べました。その結果、BDNF 発現低下マウスでは摂食制限によって体重増加や血糖値上昇が抑制されているにもかかわらず、肝臓において好中球を含む炎症細胞の浸潤が起こることを見出しました。これらの結果は、BDNF が肥満に依存しない機序を介して、直接肝臓の炎症に影響していることを示しています（図 2）。

以上の研究は NASH の発症メカニズムへの理解や、その治療法の開発に役立つものと考えられます。

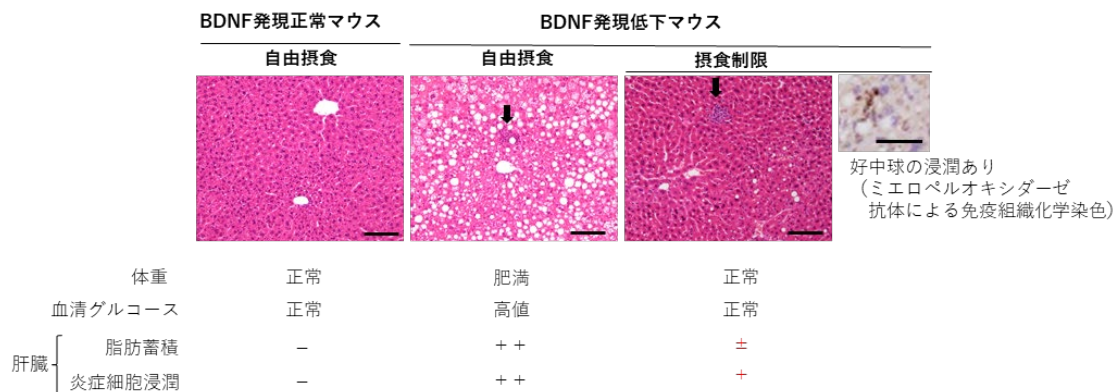


図2 BDNF 発現低下マウスに対する摂食制限による BDNF の肝臓への直接的作用の可能性の提示

<用語解説>

* NASH とは

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH, non-alcoholic steatohepatitis) は、メタボリックシンドロームを基盤病態とする肝臓の生活習慣病です。しかし、単なる脂肪肝とは異なり、肝臓組織にリンパ球や好中球が浸潤する、肝細胞が風船様に変性するといった炎症の発生、肝臓組織にコラーゲンが蓄積する線維化を顕著な特徴としています。これらの病態の持続は肝不全や肝癌などのリスクにもなり得るため、NASH の治療および診断技術の開発は世界的に急務となっています。また、2023 年 6 月に NASH は代謝障害関連脂肪肝炎 (MASH, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis) へと疾患名が改められましたが、本論文は 6 月以前に投稿されており、NASH という疾患名で論文内に記載されていることから、この報告書においても NASH の名称を用いました。

<論文>

英文タイトル: Brain-derived neurotrophic factor knock-out mice develop non-alcoholic steatohepatitis

タイトル和訳: 脳由来神経栄養因子 BDNF ノックアウトマウスは非アルコール性脂肪肝炎を発症する

掲載誌: The Journal of Pathology (2023 年 10 月 2 日オンライン掲載)

doi: 10.1002/path.6204

<発表者と所属機関>

- 清水真祐子 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)
小島正己 (金沢工業大学バイオ・化学部 (前職 産業技術総合研究所))
鈴木辰吾 (香川大学医学部／産業技術総合研究所)
宮田実咲 (金沢工業大学大学院修士課程 1 年)
尾崎ゆい (徳島大学医学部医学科 4 年)
松井このみ (産業技術総合研究所)
水井利幸 (産業技術総合研究所)
常山幸一 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)

【研究に関わるお問い合わせ先】

<徳島大学>

徳島大学大学院医歯薬学研究部 疾患病理学分野

講師 清水真祐子

Tel: 088-633-7066

E-mail: ichimura.mayuko@tokushima-u.ac.jp

<金沢工業大学>

金沢工業大学バイオ・化学部 応用バイオ学科

教授 小島正己

E-mail: masamikojima@neptune.kanazawa-it.ac.jp

<香川大学>

香川大学医学部 神経機能形態学

准教授 鈴木辰吾

E-mail: suzuki.shingo@kagawa-u.ac.jp

【報道に関わるお問い合わせ】

<徳島大学>

徳島大学蔵本事務部医学部 総務課総務係

Tel: 088-633-9116

E-mail: isysoumu1k@tokushima-u.ac.jp

<金沢工業大学>

金沢工業大学企画部

Tel: 076-246-4784

E-mail: shitaka@neptune.kanazawa-it.ac.jp

<香川大学>

香川大学医学部 総務課広報法規・国際係

Tel: 087-891-2008

E-mail: kouhou-m@kagawa-u.ac.jp