

肝細胞と脂肪細胞における Rubicon を介した脂肪代謝の制御

たけはら てつお
竹原 徹郎

大阪大学 医学系研究科 消化器内科学 教授

Web page: <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/gh/index.html>

研究概要

脂肪肝炎は肝硬変や肝癌を引き起こす病態であり、肥満人口や糖尿病患者の増加に伴い、今後急増が予測されている疾患です。これまで私たちは、脂肪肝炎における肝細胞死はアポトーシスであり、遺伝子改変マウスを用いた解析から肝細胞アポトーシスが肝臓の線維化や発癌の十分条件であることを明らかにしてきました。培養細胞における脂肪酸負荷やマウスにおける高脂肪食負荷により肝細胞は脂肪滴を蓄積し、アポトーシスを起こすようになります。私たちはこのような過程において、Rubicon の発現が上昇し、オートファジーが抑制されることを見出しました。さらに、オートファジーの抑制によりアポトーシスが亢進し、疾患進展が加速されることも明らかになりました。オートファジーはストレスに対する生体反応であるとともに、脂肪滴の分解にも関与しており、このような過程をリポファジーと呼称しています。本研究課題では、疾病過程で脂肪を蓄積ようになる肝細胞とともにプロフェッショナルな脂肪蓄積細胞である脂肪細胞に焦点をあて、このような細胞における脂肪代謝や炎症の発生に Rubicon がどのように関与しているのか明らかにし、脂肪肝炎や肥満の新規治療標的を探索していくことを計画しています。このような研究を通して、疾患頻度が極めて高い生活習慣病におけるオートファジーの意義を解明していきたいと考えています。

代表論文

1. [Hikita H](#), Kodama T, Tanaka S, Saito Y, Nozaki Y, Nakabori T, Shimizu S, Hayashi Y, Li W, Shigekawa M, Sakamori R, Miyagi T, Hiramatsu N, Tatsumi T, [Takehara T](#). Activation of the mitochondrial apoptotic pathway produces reactive oxygen species and oxidative damage in hepatocytes that contribute to liver tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015 Aug;8(8):693-701. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0022-T. Epub 2015 Jun 2.
2. [Hikita H](#), Kodama T, Shimizu S, Li W, Shigekawa M, Tanaka S, Hosui A, Miyagi T, Tatsumi T, Kanto T, Hiramatsu N, Morii E, Hayashi N, [Takehara T](#). Bak deficiency inhibits liver carcinogenesis: a causal link between apoptosis and carcinogenesis. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):92-100. doi: 10.1016/j.jhep.2012.01.027. Epub 2012 Mar 10.
3. Shimizu S, [Takehara T](#), [Hikita H](#), Kodama T, Tsunematsu H, Miyagi T, Hosui A, Ishida H, Tatsumi T, Kanto T, Hiramatsu N, Fujita N, Yoshimori T, Hayashi N. Inhibition of autophagy potentiates the antitumor effect of the multikinase inhibitor sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2012 Aug 1;131(3):548-57. doi: 10.1002/ijc.26374. Epub 2011 Sep 12.

キーワード

アポトーシス
オートファジー
ルビコン
リポファジー
肝臓

非アルコール性脂肪肝炎
細胞死
肝炎
肝線維化
肝癌