

# 「糖尿病におけるNASH・肝癌の発症機構」

## Dr. Kohjiro Ueki

Director

Research Institute National Center for Global Health and Medicine  
Diabetes research center / Department of Molecular Diabetic Medicine

**Date : Jan. 17<sup>th</sup>, 2019 16:00-**

**Location: IMCR 1F Conference room**

肝臓では、絶食と摂食の間でダイナミックな代謝変化が起きている。我々は、生理的条件下で、摂食によって一過性に肝臓でERストレスが惹起され、インスリン抵抗性状態では、その終息が障害されていることを見いだした。摂食後正常な状態では、インスリンによって転写因子sXBP-1とPI3キナーゼのp85サブユニットの結合が促進し、これが核移行シグナルとなってsXBP-1が核に移行することで、ERストレス終息因子の発現が誘導されるが、インスリン抵抗性状態ではインスリン依存性のsXBP-1とp85の結合が阻害され、sXBP-1の発現が亢進しても核移行が起きず、下流遺伝子の発現が誘導されず、ERストレスが遷延していると考えられた。我々は、網羅的発現解析から摂食後に発現が最も上昇するER局在分子で機能未知分子Sdf2l1を見いだした。Sdf2l1の発現はsXBP-1によって直接正に制御されており、Tmed10を介してmisfolded proteinをユビキチンリガーゼHrd1に橋渡しをすることによってERAD (ER-associated degradation)を促進して、ERストレスを終息させることがわかった。db/dbマウスでは摂食後の肝臓のSdf2l1の誘導が障害されているが、アデノウイルスベクターによって高発現させると、インスリン感受性の改善と脂肪肝の改善が認められた。さらに、人でもNASH疑いの患者の肝生検サンプルを解析したところ、糖尿病患者ではNASHのステージが上がるとsXBP-1の発現が上昇しているが、Sdf2l1/sXBP-1は低下しており、人でも上記のメカニズムが存在し、糖尿病におけるNASHの病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

一方、糖尿病患者の非B非C肝癌(≒NASH肝癌)が増加しているが、欧米と異なり高度肥満を呈さず、これまでの高度肥満マウスを用いた研究結果を外挿することはできないと考えられる。我々は、生後1日目に少量のストレプトゾトシン(STZ)を野生型B6マウスに投与し、生後4週から高脂肪食を給餌することで糖尿病、NASH、肝癌を必発するSTAMマウスを日本人糖尿病NASHモデルとして、その病態や治療法について解析を進めている。このマウスに対してインスリン治療によりNASHの部分的改善に加え肝癌の発症が有意に抑制される。STAMマウスでは、単純な高脂肪食負荷マウスとは腸内細菌叢や2次胆汁酸組成が変化しており、この変化が癌化のtriggerとなっていることが想定されるが、STAMマウスでは腸管のインスリン作用低下のために、腸管免疫が低下しており、腸内細菌叢の変化がもたらされていると考えられた。これら一連の解析によって我が国の糖尿病患者におけるNASH肝癌の予防法を開発したいと考えている。

### 参考文献

1. Park, S. W. *et al.* *Nat Med* 2010
2. Winnay, J. N. *et al.* *Nat Med* 2010.
3. Ueki, K. & Kadowaki, T. *Nat Med* 2011.
4. Enooku, K. *et al.* *Journal of gastroenterology* 2018
5. Sasako, T *et al.* *Nat Commun* in press