

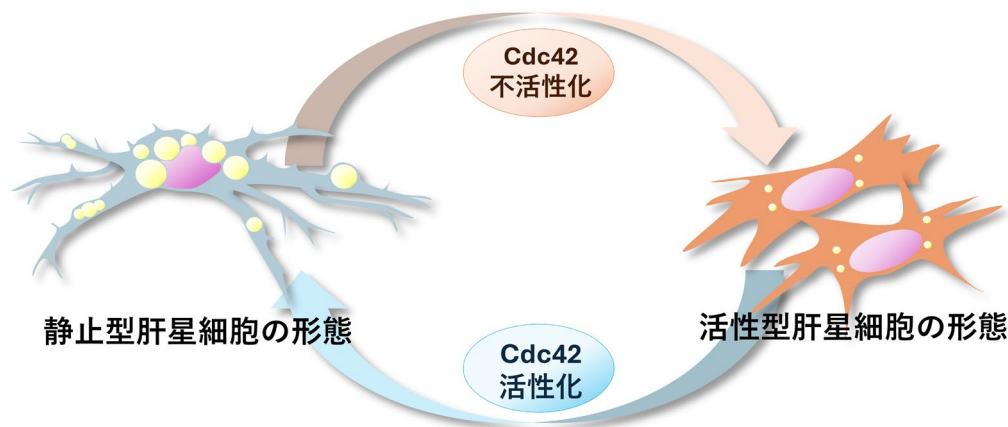
肝星細胞の形状変化に重要なタンパク質を特定 —肝線維化を抑制する標的因子となる可能性を示唆—

<概要>

肝星細胞は肝臓を構成する細胞の一つで、肝臓に障害が生じると活性化し、創傷治癒に必要なコラーゲン線維を生成します。一方で、慢性的な肝臓の炎症により肝星細胞の活性化状態が長引くと、コラーゲン線維の過剰な蓄積が生じ、肝線維化を引き起こします。肝線維化が進行すると肝硬変や肝がんの発症へ繋がるため、肝線維化治療のために肝星細胞の活性化を制御する治療薬の研究開発が進んでいます。

大阪公立大学大学院医学研究科機能細胞形態学の湯浅 秀人助教、池田 一雄教授らの研究グループは、肝星細胞が活性化の初期段階の形状変化に着目し、その分子メカニズムを解析しました。その結果、細胞の形状制御に関わるタンパク質 Cdc42^{*1}の不活性化が、肝星細胞の形状変化と活性化に重要な役割を果たすことを見出しました。また、細胞レベルの実験において扁平な形状をしていると思われていた活性化状態の肝星細胞が、実際の生体内では楕円のような形を示す中間型や多様な突起を伸ばす不定型など、扁平な形状以外にもさまざまな形状をしていることが明らかになりました。本成果は、Cdc42 が肝線維化への新規治療薬の開発に向けて新たな標的となることを示唆しています。

本研究成果は、2025年1月27日に国際学術誌「American Journal of Physiology-Cell Physiology」のオンライン速報版に掲載されました。



<掲載誌情報>

【発表雑誌】 American Journal of Physiology-Cell Physiology

【論文名】 Cdc42 is crucial for the early regulation of hepatic stellate cell activation

【著者】 Hideto Yuasa,* Tsutomu Matsubara, Hayato Urushima, Atsuko Daikoku, Hiroko Ikenaga, Chiho Kadono, Masahiko Kinoshita, Kenjiro Kimura, Takeaki Ishizawa, Keisuke Ohta, Norifumi Kawada, Kazuo Ikeda

【掲載URL】 <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00987.2024>

<研究の背景>

肝線維化は慢性的な肝疾患に伴って起こる肝臓の病態で、肝硬変や肝がんの発症へと繋がります。肝硬変や肝がんは最悪の場合、死に至る疾患のため、肝線維化の治療薬開発に焦点を当てた研究が多く行われていますが、未だ有効な治療法の開発には至っていません。

肝線維化の原因は肝星細胞の活性化であるといわれています。肝星細胞は肝臓内に存在する細胞で、正常肝臓では静止型という状態で存在しており、ビタミンAの蓄積に関わる細胞です。一方で、肝臓の障害に応じて線維を形成する活性型へと形状が変化し、肝臓の創傷治療を行います。しかし、肝疾患が慢性的に続くと過剰な線維が形成され、肝線維化へと移行してしまいます。そのため、肝線維化の治療には肝星細胞の活性化を抑制することが重要ですが、その活性化メカニズムには未だ不明な点が多く残されています。

<研究の内容>

本研究グループはこれまでに、肝星細胞の形状の変化が肝星細胞の活性化を制御する重要な因子であることを報告してきました。しかし、肝星細胞の形状の変化を制御するメカニズムは不明であったため、本研究では肝障害モデルマウスの肝臓内で起こる肝星細胞の形状の変化を、アレイトモグラフィ法^{※2}を用いて明らかにし、さらにその変化を制御する因子を探索しました。その結果、静止型の肝星細胞は肝障害が生じると最初に楕円形の間中型形状へと変化し、その後多様な活性型形状へと移行すること、また細胞の形状を制御するタンパク質の一つ(Cdc42)の不活性化が、肝星細胞の静止型の形状から活性型の形状への変化を誘導することが明らかになりました。

<期待される効果・今後の展開>

本研究で明らかになった肝星細胞の活性化を制御する因子を標的とすることで、未だ有効な治療薬が存在しない肝線維化に対する新たな治療薬の開発に繋がることが期待できます。

<資金情報>

本研究の一部は、日本学術振興会(JSPS) 科研費(19K16479、JP21H02626)、大阪難病財団(26-2-49) および国立研究開発法人日本医療研究開発機構(JP21fk0210050、JP22fk0210107)の助成を受けたものです。

<用語解説>

※1 Cdc42 (cell division cycle 42) …細胞の骨格であるアクチンの調整を介して細胞の形状を制御するタンパク質。

※2 アレイトモグラフィ法…細胞等の微細な物の構造を電子顕微鏡レベルの分解能で3次元的に観察する解析方法。

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院医学研究科
助教 湯浅 秀人 (ゆあさ ひでと)
TEL : 06-6645-3701
E-mail : yuasa.hideto@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課
担当 : 竹内
TEL : 06-6967-1834
E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp