



肝臓の再生に必要な肝細胞の増殖活性化機構の解明

概要

九州大学生体防御医学研究所の鈴木淳史准教授らは、肝臓の再生に必要な肝細胞の増殖活性化を制御する分子機構を明らかにしました。本成果は、肝細胞の増殖に関する新しい概念を提唱するとともに、肝再生療法や肝再生不全から生じる肝癌などの原因究明や治療法の開発に繋がる成果です。

本研究成果は、2011年6月20日（米国東海岸時間）に米国科学雑誌である「*Proceedings of the National Academy of Sciences of USA (PNAS)*」に掲載されます。

背景

肝臓は高い再生能力をもつ特殊な器官であり、その事象は物語としてギリシャ神話にも登場します。部分肝切除などによる肝障害が起こりますと、肝臓を構成する肝細胞が、あたかも眠りから覚めるように瞬時に増殖を開始し、肝臓組織を再生します。この肝細胞の増殖は一過性であり、再生シグナルに応じた増殖の開始と停止が見事にコントロールされています。これまで、こうしたエレガントでダイナミックな肝臓の再生現象に魅了された多くの研究者によって、肝細胞の増殖を誘導する液性因子や細胞内シグナル伝達経路が見出されてきました。しかしながら、肝細胞の増殖のオンとオフを切り替える制御機構については未だ理解が不十分といえます。こうしたことから、鈴木准教授らは、肝再生時における肝細胞の増殖活性化機構の解明と肝再生システムの全容理解に向けて研究を行っています。

内容

今回、鈴木准教授らは、細胞の運動や分化、増殖、生存などにおいて重要な機能を有する転写因子のひとつ、**Snail** に着目し、肝再生における **Snail** の役割について下記のような解析を行いました。これまで、肝再生と **Snail** の関係を調べた研究はなく、肝細胞における **Snail** の発現についてさえ報告がありませんでした。

- 肝細胞で **Snail** が発現するか否かを調べました。その結果、**Snail** は肝細胞で発現し、核と細胞質に存在することがわかりました。
- 肝臓に部分肝切除を施して肝再生を誘導し、**Snail** の発現変化を経時的に解析しました。その結果、部分肝切除の 12 時間後には **Snail** のタンパク質分解が始まり、24 時間後にそのピークを迎え、その後徐々に **Snail** の量が回復することが判明しました。部分肝切除後に生じる肝細胞の DNA 合成のピークは 48 時間後であることから、肝細胞の DNA 合成には、先立って **Snail** が分解されることが必要なのではないかと考えました。
- Snail** の機能阻害物質（siRNA）を通常の肝臓に直接注入し、肝細胞で **Snail** の機能阻害実験を行いました。その結果、肝臓に全く障害を与えていないにも関わらず、**Snail** の機能阻害を行うだけで肝細胞の増殖を誘導することが可能でした。さらに、**Snail** の機能阻害による肝細胞の増殖様式は、部分肝切除後に生じる肝細胞の増殖様式にとってもよく似ていることが明らかになりました。

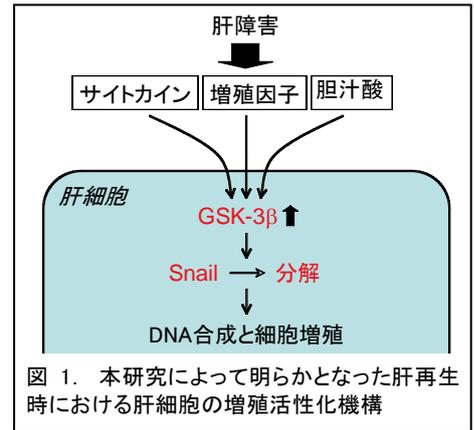
以上から、肝再生時に生じる肝細胞の増殖活性化には、肝細胞における **Snail** の分解が重要であることが判明しました。

次に、**Snail** の分解がなぜ起こるのかという疑問について下記のような研究を進めました。これまでの研究で、培養細胞では Glycogen synthase kinase (GSK)-3 β が **Snail** をリン酸化して分解に導くことが報告されていました。

- 肝再生時における GSK-3 β の発現変化を経時的に解析してみました。その結果、**Snail** とは逆に、GSK-3 β は部分肝切除の 6 時間後にタンパク質量の増加が始まり、24 時間後にピークを迎え、その後徐々にもとの量に戻ることが判明しました。そこで、通常の肝臓内で肝細胞に GSK-3 β を過剰発現させてみたところ、**Snail** のリン酸化と分解が誘導されることが明らかになりました。
- 肝再生時に GSK-3 β の機能阻害を行うと、**Snail** の分解と肝細胞の増殖が共に阻害され、肝再生に伴う肝臓重量の増加が著しく阻害されました。

以上から、肝再生時に肝細胞で生じる Snail の分解は GSK-3 β に依存しており、肝障害後の GSK-3 β の一時的な増加による Snail/GSK-3 β の量的バランスの欠如が Snail の分解を誘導し、その後の肝細胞の増殖を促すことが明らかになりました。

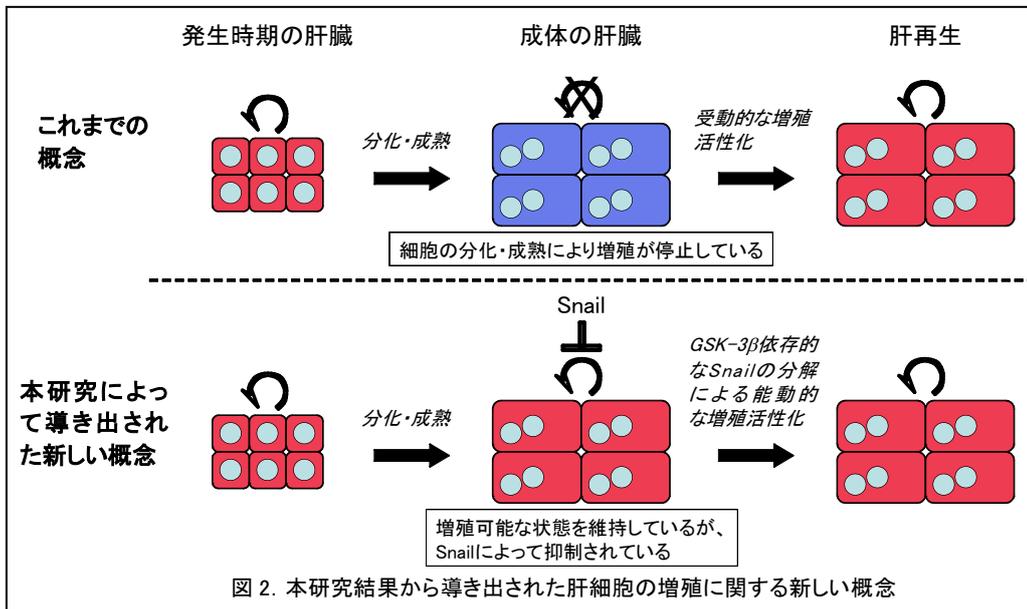
続いて、こうした GSK-3 β 依存的な Snail の分解が、これまでの研究で同定されてきた液性因子による肝再生シグナルとどのような関係にあるかを調べました。その結果、サイトカインや増殖因子、胆汁酸といった液性因子による刺激の結果として、肝細胞で GSK-3 β の増加と Snail の分解が誘導されることが判明しました。興味深いことに、どの液性因子でも GSK-3 β の増加と Snail の分解を誘導することが可能であったことから、GSK-3 β 依存的な Snail の分解は、液性因子による肝再生シグナルが集約する共通経路であることが示唆されます (図 1)。これは、これまで同定されてきた液性因子のひとつが欠如しても、他の液性因子がそれを補うように働くという観察結果に対する答えになっているのかもしれません。



このように、今回の研究で、鈴木准教授らは、GSK-3 β 依存的な Snail の分解が、肝再生時における肝細胞増殖の活性化要因であることを見出しました。本研究では、肝再生だけでなく、肝細胞が盛んに増殖している発生時期の肝臓においても、GSK-3 β によって Snail の分解が誘導されていることを示唆する結果を得ています。実際に、マウス胎仔肝臓から抽出した肝前駆細胞に Snail を強制発現させるとその増殖が著しく阻害されることも明らかにしました。

以上をまとめて考察しますと、肝再生時における肝細胞の増殖というものをこれまでとは異なる概念で論じることができると考えられます。すなわち、これまでの概念では、肝細胞は発生時期に盛んに増殖していますが、成体になるとその分化・成熟に伴って増殖を停止します。そして、肝臓に障害が起こると肝再生シグナルによって受動的に肝細胞の増殖が活性化されると考えられます (図 2 上段)。ところが、本研究の結果から導き出される新しい概念では、肝細胞は発生時期から成体に至るまで増殖可能な状態を維持していますが、成体になると、肝細胞は Snail の機能によって増殖を強く抑制され、増殖

したくてもできない状態になっていると考えられます。そのため、肝再生シグナルによって GSK-3 β 依存的に Snail が分解されると、足かせが外れたかのように能動的に再び増殖を開始すると考えられます (図 2 下段)。そして、Snail と GSK-3 β の量的バランスが回復して Snail の量がもとの戻ると、肝再生が停止して肝細胞は再び増殖抑制状態に入ると考えられます。



■効果

本研究の成果及びそこから導きだされる新しい概念は、今後の肝再生療法や肝硬変・肝癌の原因究明や治療法の開発に貢献することが期待されます。例えば、Snail/GSK-3 β の量的バランスを人為的に制御可能な薬剤による肝再生のコントロールや、肝再生不全から生じる肝硬変や肝癌の制御が考えられます。また、肝臓はなぜ再生できるのか、他の臓器はなぜ再生できないのかといった疑問に対する生物学的理解を深めることもできます。

■今後の展開

複雑な肝臓の再生には Snail の他にも多くの分子が関与するはずですが。今後は、肝臓における Snail の機能的役割の解析をさらに進めながら、他の分子の関与も積極的に解析することで、肝再生の分子メカニズムの全体像を明らかにしていきたいと思っております。また、肝再生の研究を行いながら肝再生の異常も視野に入れ、肝再生不全から生じる肝硬変や肝臓の発症についても研究を進めていきたいと考えております。

【お問い合わせ】

生体防御医学研究所 准教授 鈴木 淳史

電話：092-642-6793

FAX：092-642-6793

Mail：suzukicks@bioreg.kyushu-u.ac.jp

九州大学は2011年に100周年を迎えました



KYUSHU UNIVERSITY 100th 2011
知の世紀を拓く