



## PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ加盟各社

文部科学記者会

科学記者会

御中

平成28年2月17日

岡山大学

# 脂肪肝の発症、脂肪肝炎へと進展するメカニズムを解明 酵素「PEMT」の発現低下がカギ

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）腎・免疫・内分泌代謝内科学分野の和田淳教授、中司敦子助教らの研究グループは、肝臓の酵素「PEMT」を働かなくすると、脂肪肝の発症、さらには非アルコール性脂肪肝炎（NASH）へ進展することをマウスの実験で示しました。また患者でも NASH は、単純性脂肪肝に比べて肝臓の PEMT 発現量が明らかに低い値であり、特に痩せた人の NASH の成立と関係があることが分かりました。そして PEMT 発現量の低下により NASH へ進展するメカニズムを世界で初めて明らかにしました。本研究成果は 2 月 17 日（英国時間 10 時）、英国の科学雑誌「*Scientific Reports*」電子版に掲載されます。

近年、メタボリックシンドローム・糖尿病を背景とした非アルコール性脂肪肝や NASH の患者数が増加しています。しかしながら、肥満を伴わない NASH の存在はあまり知られておらず、注目されてきませんでした。本研究では、痩せていても起こる NASH の病態解明という点で大きな意味がある発見です。今後さらに研究を進め、画期的な NASH の治療法開発などへの発展が期待されます。

### <業績>

和田教授、中司助教らの研究グループは、おもに肝臓に発現する酵素である「PEMT」（ホスファチジルエタノラミン-N-メチルトランスフェラーゼ）の発現の低下が、脂肪肝・非アルコール性脂肪肝炎（NASH）を進めることを明らかにし、その分子メカニズムを世界で初めて解明しました。

研究グループは、PEMT を欠損したマウスを高脂肪高蔗糖食で飼育。野生型マウスと比べて PEMT 欠損したマウスは肥満が抑制されますが、早期から著しい NASH を発症し、多発性肝腫瘍が出現することを発見しました。患者においても、単純性脂肪肝よりも NASH の肝臓で PEMT の発現は低下しており、肥満のない痩せた NASH において PEMT 発現がより低下していることを見出しました。

また、研究により PEMT は、クラスリン重鎖(CHC)と p53 という物質が複合体を形成することがわかりました。さらに、PEMT が欠損すると CHC と p53 がアポトーシスに関連した遺伝子の転写を活発化させ、肝細胞アポトーシスが強まり、炎症が起こるというメカニズムを解明しました。また PEMT 欠損により Fbxo31、HNF4 $\alpha$  という遺伝子の DNA メチル化が亢進し、両遺伝子の発現が抑制されることによって、細胞増殖に関する cyclinD1 の発現が著しく増強することも新たに発見しました（図 1）。

PRESS RELEASE

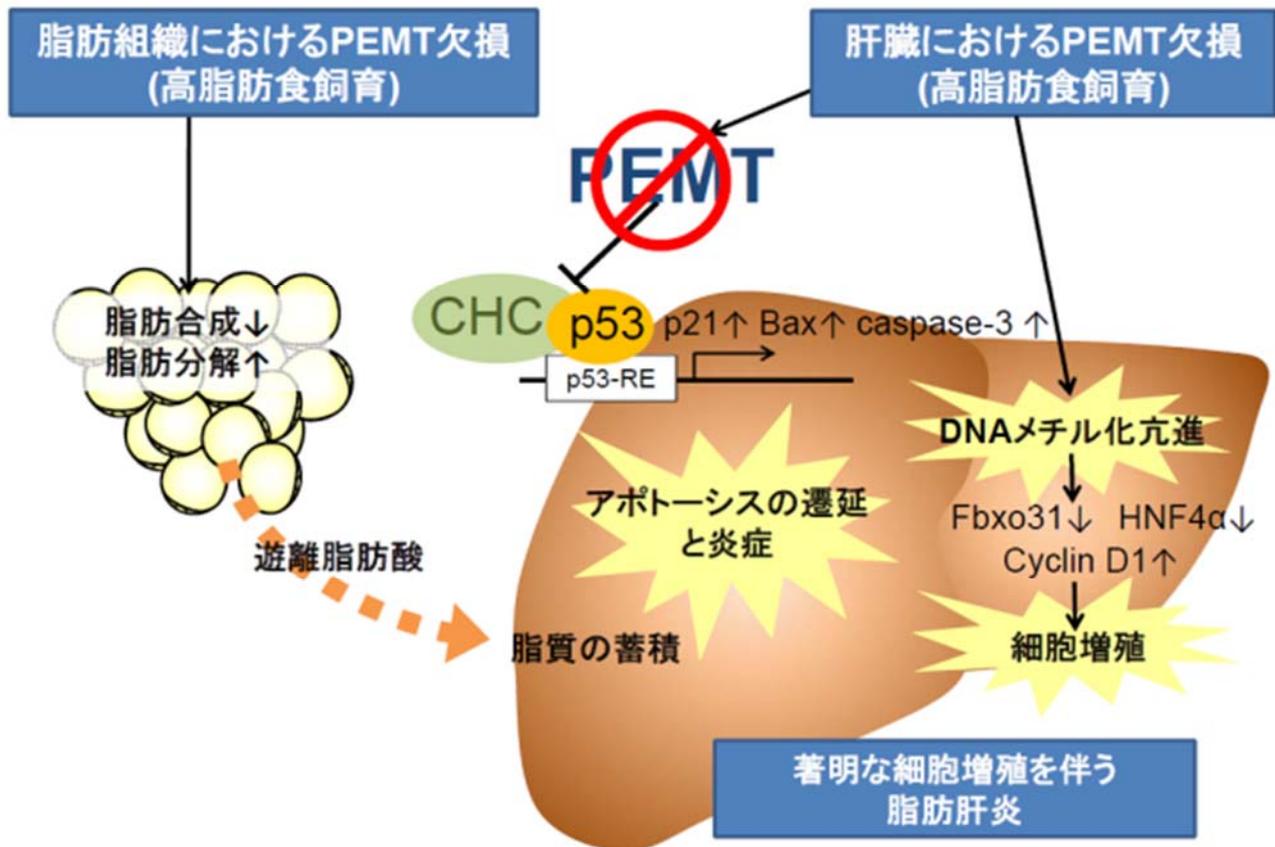


図 1. PEMT 欠損マウスで脂肪肝炎が起こる分子メカニズム

<背景>

メタボリックシンドロームや糖尿病が増加し、これに伴う脂肪肝や脂肪肝炎が注目されてきました。一方で、肥満や糖尿病がなくても起こる脂肪肝・脂肪肝炎はあまり知られていません。

PEMT 遺伝子の一塩基多形を持つ人は、NASH のリスクがあると報告されていました。PEMT の働き低下によって、肝臓から中性脂肪が肝外への放出が低下するためと考えられてきましたが、炎症・線維化がなぜ起こるのか、そして脂肪肝炎に進展するメカニズムは解明されていませんでした。

<見込まれる成果>

本研究において、PEMT の発現低下により、脂肪肝に加えて、炎症や線維化が強まって脂肪肝炎へと進行する分子メカニズムが初めて解明されました。今後、肝組織や血球細胞を用いて PEMT の量や働きを測定したり、一塩基多形の有無を調べたりすることにより、脂肪肝から脂肪肝炎へと進行するリスクの高い症例を判断することができます。さらに、これまでにない革新的な治療法の開発へと研究を進めることが可能となります。



## PRESS RELEASE

### <補 足>

近年、メタボリックシンドロームや糖尿病が増加し、これに伴う「非アルコール性脂肪性疾患 (NAFLD)」が増加し、その有病率は日本では約 30%とされています。NAFLD には、「非アルコール性脂肪肝 (NAFL)」から、肝脂肪化に加えて肝臓への炎症細胞浸潤を伴い肝線維化を伴う「脂肪肝炎 (NASH)」まで含まれます。

NAFLD は、遺伝的素因やエピジェネティクス制御機構 (遺伝子の塩基配列によらない遺伝子発現の制御)、遊離脂肪酸の脂肪毒性、さらには腸内細菌叢、自然免疫などが組み合わさって発症・進行すると言われています。しかし一方で、飢餓や脂肪酸代謝障害、消化管・胆膵外科手術後などの栄養不良の病態においても NALDH/NASH は発症することにも注意する必要があります。

### <語句説明>

[1]PEMT (ホスファチジルエタノラミン-N-メチルトランスフェラーゼ) :

ホスファチジルエタノラミンからホスファチジルコリンを合成する酵素。同時にメチル基転移酵素でメチル基を供給しています。

[2]DNA メチル化 :

DNA の CpG という配列部位で、C (シトシン) にメチル基が付くこと。関係する遺伝子の発現を制御している部位がメチル化されると、その遺伝子発現が抑制されます。Fbxo31 という遺伝子の DNA メチル化とその発現量の低下により、細胞増殖に寄与する cyclin D1 の分解が抑制されます。Cyclin D1 は細胞周期の進行に重要な分子で細胞増殖が亢進します。また HNF4 $\alpha$  は、肝細胞の分化に重要な転写因子として知られていますが、cyclin D1 を抑制する作用があり、HNF4 $\alpha$  の低下も cyclin D1 の増加に関与しています。

本研究は、独立行政法人日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金 (新学術領域; 25126716, 基盤 B ; 6293218、基盤 C ; 26461361, 26461362)、山陽放送学術文化財団研究助成金の助成を受け実施しました。



## PRESS RELEASE

### <論文情報等>

掲載誌 *Scientific Reports*

タイトル Insufficiency of phosphatidylethanolamine N-methyltransferase is risk for lean non-alcoholic steatohepatitis

著者 Atsuko Nakatsuka, Makoto Matsuyama, Satoshi Yamaguchi, Akihiro Katayama, Jun Eguchi, Kazutoshi Murakami, Sanae Teshigawara, Daisuke Ogawa, Nozomu Wada, Tetsuya Yasunaka, Fusao Ikeda, Akinobu Takaki, Eijiro Watanabe, and Jun Wada



和田 淳 教授

中司 敦子 助教

### <お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）

腎・免疫・内分泌代謝内科学分野

教授 和田 淳

（電話番号）086-235-7235

（FAX番号）086-222-5214

（URL）<http://www.okayama-u.ac.jp/user/med/daisan/>