

解禁日時:2020年10月16日(金)午後6時(日本時間)

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学  
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2020年10月15日

国立大学法人 東京医科歯科大学

### 「脂肪肝の進行における補体Factor Dの役割を発見」 — NAFLDの新規治療ターゲットとして期待 —

#### 【ポイント】

- 脂質を過剰摂取した補体関連タンパク質 Factor D 欠損マウスでは肝臓での脂質蓄積と炎症反応が減弱しました。
- Factor D は脂肪酸取り込みや合成を制御する遺伝子群の発現制御に関与することを明らかにしました。
- 非アルコール性脂肪性肝疾患に対する新規診断マーカーや治療法への応用が期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科先進倫理医科学分野の吉田雅幸教授、大坂瑞子助教、靄裕美大学院生の研究グループは、同難治疾患研究所 先端分子医学研究部門分子神経科学分野の平岡 優一助教との共同研究で、Factor D が脂質の過剰摂取による肝臓での脂質蓄積に関与することを発見しました。この研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports に、2020年10月16日午前10時(英国夏時間)にオンライン版で発表されます。

#### 【研究の背景】

非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)は脂肪摂取の過多が原因の一つとなり、発症します。NAFLD は心血管疾患や肝臓がんへの進行に関連しており、その予防や治療はこれらの致死性の高い疾患への進行を予防するためには重要です。補体経路は自然免疫系に属し、細菌感染等の際に活性化して生体防御に作用します(図1)。近年、NAFLD 患者では補体関連タンパク質である C3 や C4d が肝臓で蓄積することや、C3 の血中濃度が増加することがわかっており、NAFLD に対する補体の関与が注目されています。さらに、補体関連タンパク質 Factor D は生活習慣病とも関連しており、糖尿病マウスでのインスリン分泌に関与します。しかし、NAFLD に対する Factor D の関与についてはよくわかっていませんでした。研究グループは CRISPR/Cas9 システムを使って Factor D 欠損マウスを作製し、高脂肪食摂取による肝臓での脂肪蓄積について検討しました。

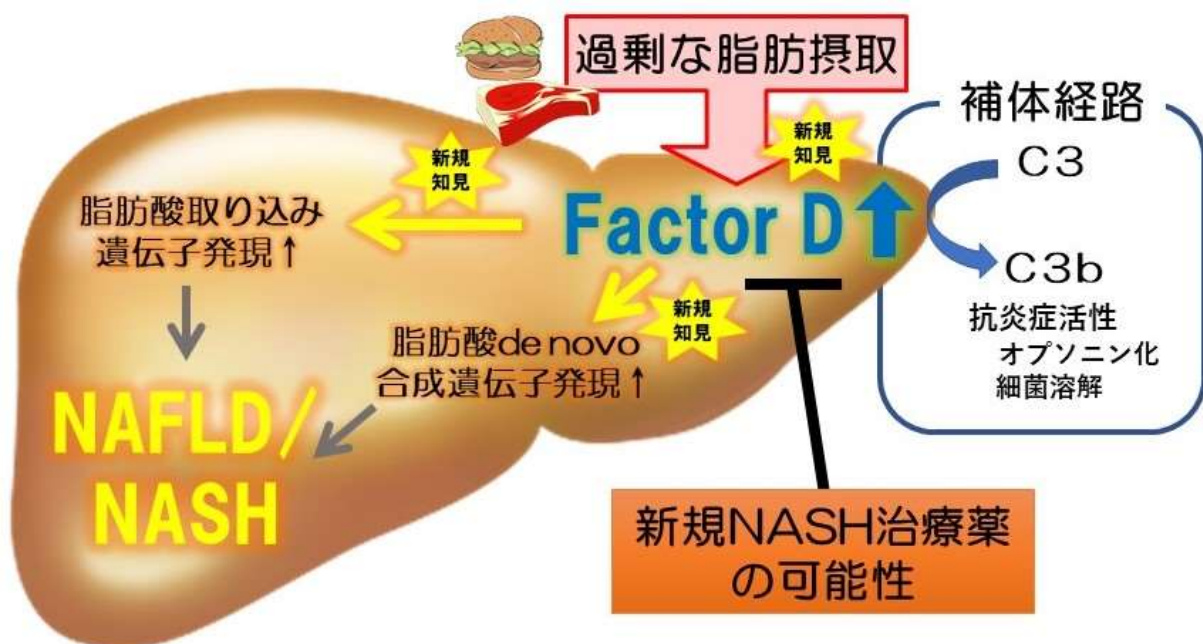


図1 研究成果の概要

【研究成果の概要 図1】

高脂肪食摂取 17 週間後の野生型マウスの肝臓では脂質蓄積と Factor D の発現が増加しました(図2)。一方、Factor D 欠損マウスでは脂質蓄積が減少し、肝臓に集積したマクロファージ数、炎症や肝線維化を促進する遺伝子 (*Tnf*, *Ccl2*, *Tgfb1*, *Col1a1*) の mRNA 発現が低下して脂肪肝の改善が認められました(図3)。

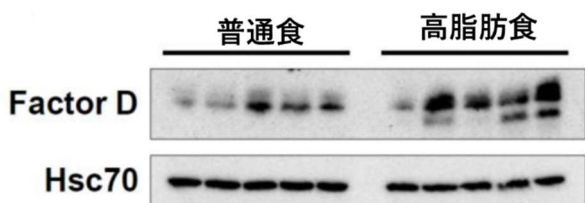


図2 高脂肪食摂取は肝臓でのFactor Dの発現を増強する。

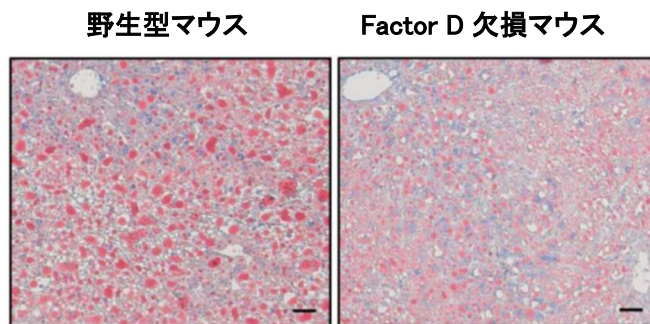


図3 Factor D欠損マウスの肝臓では脂質蓄積が減弱する。

さらに、脂肪酸取り込みや合成に関連する遺伝子群 (*Pparg2*, *Cd36*, *Fatp2*, *Srebp-1c*, *Fasn*, *Scd1*) の mRNA 発現が低下しました(図4)。従って Factor D は肝脂質蓄積に関連する遺伝子発現の制御に関与し、脂肪肝形成にかかわっていることがわかりました。

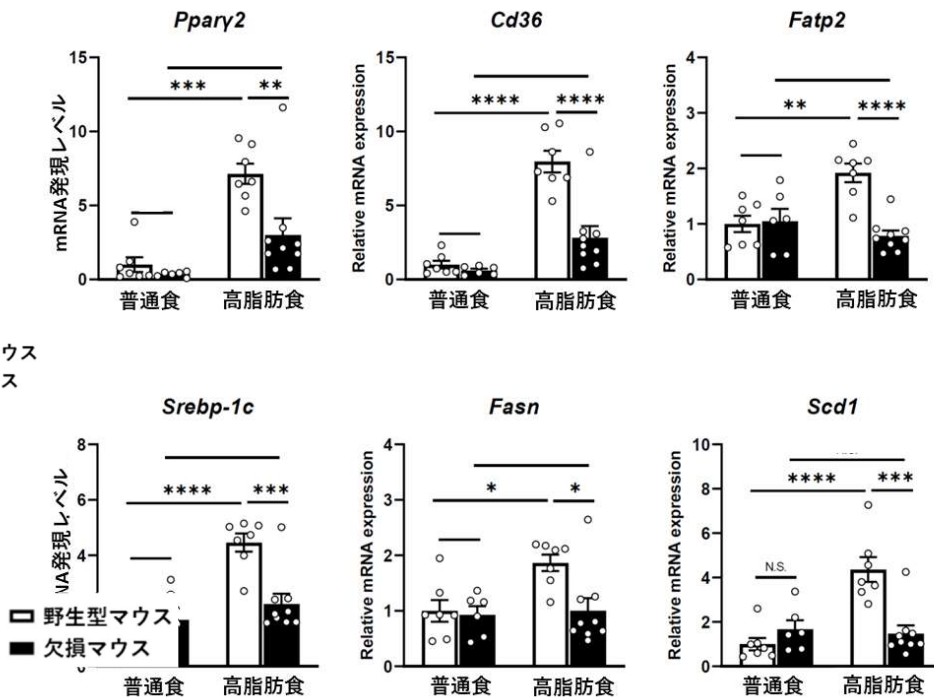


図4 肝臓での脂肪取り込みと合成関連遺伝子群の発現は Factor D 欠損マウスで減少した。

### 【研究成果の意義】

この研究により、Factor D の新しい機能と脂肪肝形成に係る新しい因子の発見に至りました(図1)。これまでのところ、NAFLD に対する確立された薬物療法は存在していませんが、Factor D を標的とした新規診断・治療薬開発への貢献が期待されます。

### 【論文情報】

掲載誌: Scientific Reports

論文タイトル: HFD-induced hepatic lipid accumulation and inflammation are decreased in Factor D deficient mouse

### 【研究者プロフィール】

吉田 雅幸 (ヨシダ マサユキ) Yoshida Masayuki

東京医科歯科大学 先進倫理医科学分野 教授

#### ・研究領域

動脈硬化症、血管生物学、脂質異常症

### 【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科



先進倫理医科学分野 吉田 雅幸(ヨシダ マサユキ)

TEL:03-5803-4617 FAX:03-5800-3380

E-mail:masa.vasc@tmd.ac.jp

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp