



東北大学



2017年1月25日

東北大学大学院医学系研究科

## メタボで胆石が増えるメカニズムを解明

- 脂肪肝で生じる肝臓内酸素不足の意外な影響 -

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科の糖尿病代謝内科学分野 山田 哲也（やまだ てつや）准教授、浅井 洋一郎（あさい よういちろう）医員、片桐 秀樹（かたぎり ひでき）教授らのグループは、同 消化器病態学分野（下瀬川 徹教授）、同病理診断学分野（笹野 公伸教授）、東北大学病院薬剤部（眞野 成康教授）山形大学医学部内科学第二（消化器内科学）講座（上野 義之教授）、東北大学加齢医学研究所分子腫瘍学研究分野（田中 耕三教授）らとの共同研究により、メタボリックシンドロームで胆石が増えるメカニズムを、遺伝子改変マウスを用いて解明しました。

メタボリックシンドロームにおいて、肝臓に脂肪が蓄積することにより肝臓内の一部の血流が減少すると、肝細胞における酸素不足が引き金となり、低酸素誘導因子 HIF-1 $\alpha$  が活性化されます。その結果、胆汁中への水の排出が低下することが原因となって胆汁が濃縮し、胆石が増えることが明らかとなりました。さらに、ヒトの胆石の原因としても、脂肪肝に伴う肝臓の酸素不足が重要であることが明らかになりました。本研究によって、脂肪肝に伴う胆石の病態解明や治療に貢献することが期待されます。

本研究は、2017年1月13日（現地時間）Gastroenterology 誌（電子版）（アメリカ消化器病学会（AGA）の学会誌。IF：18.187）に掲載されました。

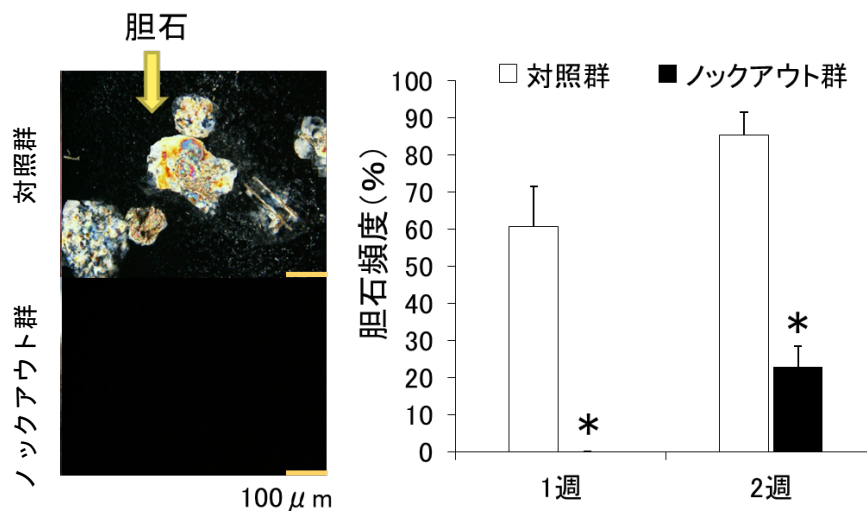
本研究は、文部科学省科学研究費補助金、及び、日本医療研究開発機構（AMED-CREST）の支援を受けて行われました。

### 【研究のポイント】

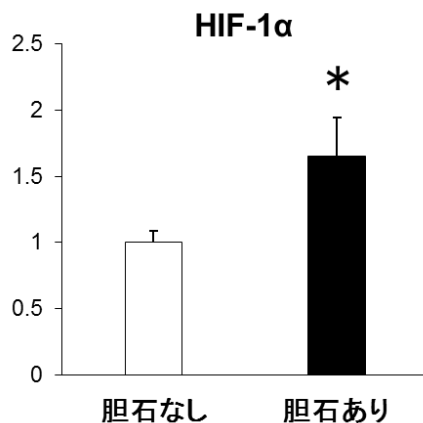
- 脂肪肝に伴う胆石の発症に、肝臓の酸素不足が関与していることが明らかになった。
- 遺伝子改変マウスを用いた実験で、酸素不足で活性化する低酸素誘導因子 HIF-1 $\alpha$  を肝臓で欠失（ノックアウト）させると胆石の形成が著明に抑制された（主な実験結果①）。
- 胆石を合併している脂肪肝の患者で、肝臓の HIF-1 $\alpha$  が増加していることも判明し（主な実験結果②）、ヒト胆石の形成にも肝臓の酸素不足が重要であることが明らかになった。

## 【主な実験結果】

### ① 肉眼・偏光顕微鏡で観察した胆石、胆石の形成頻度



### ② 脂肪肝患者における胆石合併と肝臓 HIF-1 $\alpha$ の遺伝子発現



## 【研究内容】

胆石は欧米では成人の 10-20%、日本を含む東アジアでは 5-10%と非常に有病率の高い疾患です。また、予後が不良な癌のひとつである胆のう癌の危険因子であることが報告されています。一方、近年増加の一途をたどっているメタボリックシンドローム患者では、脂肪肝に伴って胆石症が発症しやすいことが知られていましたが、その理由は明らかとなっていませんでした。

本研究グループは、メタボリックシンドロームに伴う脂肪肝の状態では、肝臓内の血流が低下し肝細胞が酸素不足におちいることに着目し、ノックアウトマウスを用いて研究を進めました。肝臓内脂肪蓄積により、肝細胞では、酸素不足が生じ低酸素誘導因子 (HIF-1 $\alpha$ )<sup>注1</sup>が誘導・活性化されることで、胆汁への水分を供給するタンパク質 (アクアポリン 8)<sup>注2</sup>が減少し (図 1)、その結果、胆汁が濃縮されてコレステロールが析出し、胆石形成が促進される事が明らかとなりました (図 2)。さらに、メタボリックシンドロームに伴った脂肪肝を有する患者の肝臓生検サンプルを用いた検討

でも、胆石を有する患者では、肝臓の HIF-1 $\alpha$  が増加していることも発見しました。このことから、マウスの結果がヒトでも裏付けられ、ヒトの胆石の原因として、脂肪肝に伴う肝臓の酸素不足が重要であることが解りました (図 3)。今後、肝臓の低酸素に介入する事が、脂肪肝に伴う胆石の治療、ひいては胆のう癌発症の予防に繋がる可能性が考えられます。

【用語説明】

注 1. 低酸素誘導因子 (Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ : HIF-1 $\alpha$ ) : 酸素不足に対して細胞が反応する際に中心となって働く分子。

注 2. アクアポリン 8 : 細胞内外の水の通過を可能にする水チャネルの 1 つ。肝細胞と胆管との間の細胞膜に存在し、胆汁中への水の排出量を規定している。

図 1

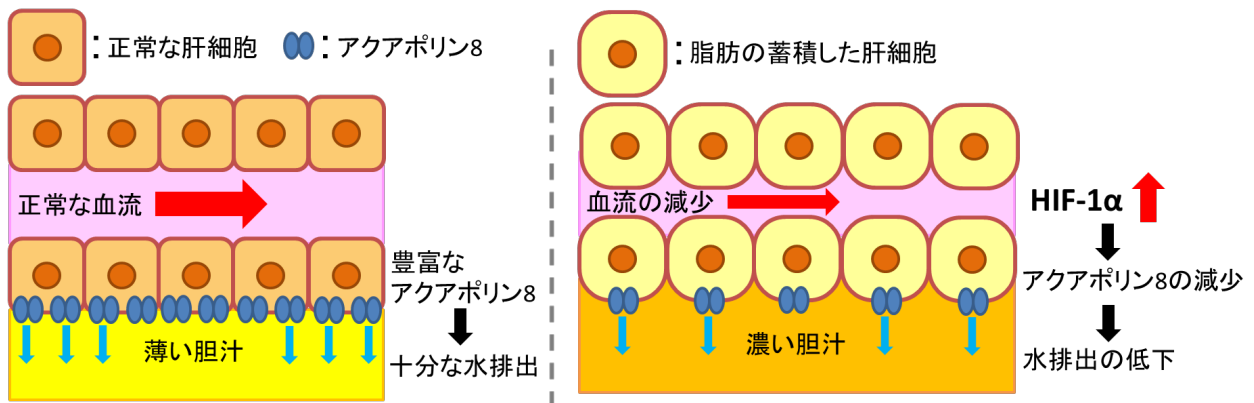


図 2

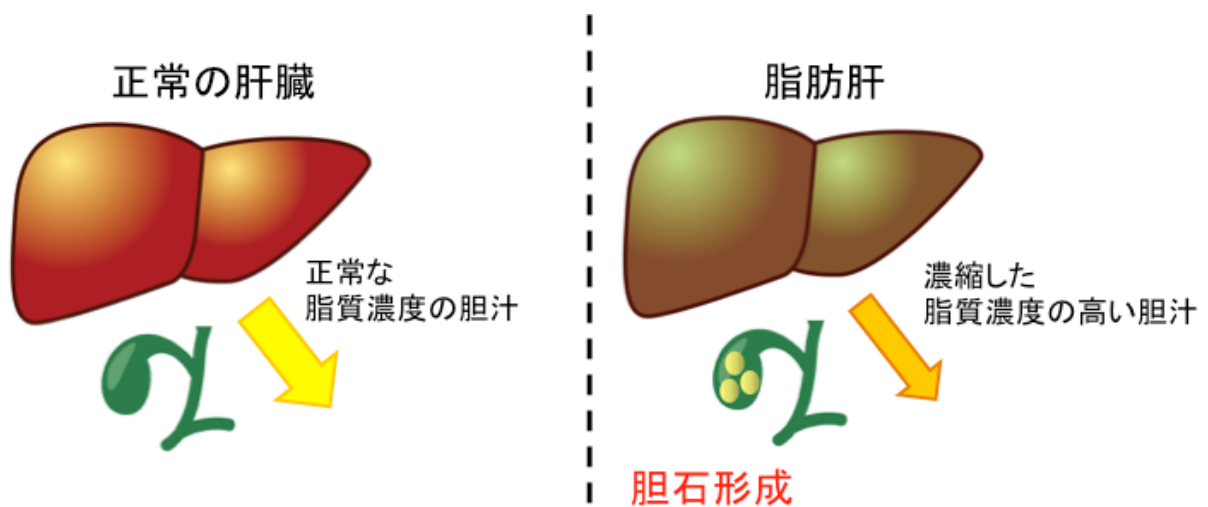
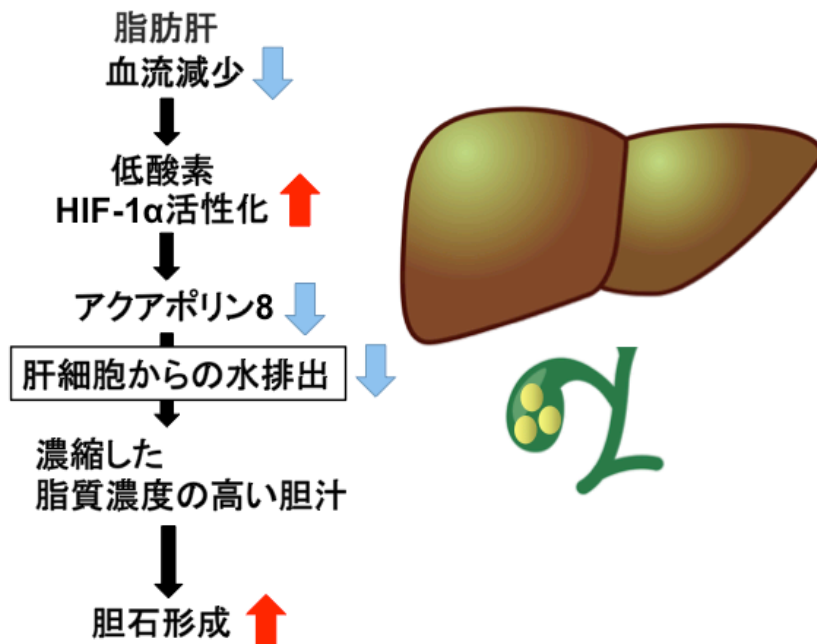


図 3

《脂肪肝に伴う胆石形成メカニズム》



【論文題目】

Activation of the Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha Subunit Pathway in Steatotic Liver Contributes to Formation of Cholesterol Gallstones

「脂肪肝における低酸素誘導因子 1 $\alpha$  の活性化はコレステロール胆石の形成に寄与する」

【著者名】 浅井洋一郎, 山田哲也 (責任著者), 突田壮平, 高橋圭, 前川正充, 本間緑, 池田真教, 村上圭吾, 宗像佑一郎, 白井勇太, 児玉慎二郎, 梶澤貴志, 千葉弓子, 近藤泰輝, 金子慶三, 宇野健司, 澤田正二郎, 今井淳太, 中村保宏, 山口浩明, 田中耕三, 笹野公伸, 眞野成康, 上野義之, 下瀬川徹, 片桐秀樹

【掲載誌名】

Gastroenterology (アメリカ消化器病学会 (AGA) の学会誌。IF : 18.187)

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科  
糖尿病代謝内科学分野  
准教授 山田 哲也(やまだ てつや)  
電話番号 : 022-717-7611  
Eメール : yamatetsu-ky@umin.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部  
広報室  
講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)  
電話番号 : 022-717-7891  
FAX 番号 : 022-717-8187  
Eメール : pr-office@med.tohoku.ac.jp