

**【目的】**我々は以前に非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH)・肥満関連肝癌に起きている代謝変化を網羅的に解析し、SREBP 活性化に伴う脂質合成亢進はNASH・肥満関連肝癌だけでなく肝細胞癌において幅広くみられる現象であることを見出した。そこで同経路が治療標的となると考え、NASH 肝癌マウスモデルを用いて検証を行った。

**【方法】**SREBP 活性化を伴ってNASH からHCC (肝細胞癌) を発症する肝臓特異的 *PTEN* 欠損マウスに、SREBP 活性化に必須の分子 SCAP を欠損させ、肝臓特異的 *PTEN* 欠損 SREBP 不活性化マウスを作製し (PS DKO マウス)、そのフェノタイプを解析した。

**【結果】**PS DKO マウスでは予想通り肝細胞の脂肪滴形成が著明に抑制されたが、肝細胞障害・炎症はむしろ悪化し、5 か月齢でヒト進行NASH の一病態である burned-out NASH のような肝硬変、7 か月齢で多発HCC を発症するという全く予想に反する結果となった。一方同週齢の *PTEN* KO マウスは脂肪肝にはなるものの炎症・線維化は軽度で、SCAP KO マウスはほぼ正常であった。PS DKO マウスの肝臓に活性型 SREBP1 を導入すると細胞死や炎症、発癌が著明に改善したことから、*PTEN* KO マウスにおいて SREBP を介した脂質合成はむしろ保護的に働いていることが示唆され、肝細胞に脂質が蓄積する病態において脂質合成を強力に阻害することは、むしろ肝病態を悪化させる可能性が示唆された。次いで肝組織を用いてトランスクリプトーム解析を行ったところ、PS DKO マウスでは小胞体ストレス経路の著明な活性化が生じており、実際に電子顕微鏡でも小胞体の異常が観察された。そこでウイルスベクターを用いて PS DKO マウスの肝臓にシャペロンタンパク GRP78 を導入すると、小胞体ストレスの軽減とともに肝障害の改善を認めたことから、同マウスの肝障害には小胞体の異常が関与していることが明らかとなった。さらにメタボロームによる網羅的脂質分析を行ったところ、PS DKO マウスの肝臓においてリン脂質の脂肪酸組成が大きく変化しており、これが小胞体膜の流動性を低下させ、小胞体ストレス・肝障害を引き起こしていると考えられた。特に多価不飽和脂肪酸を含むホスファチジルコリンの減少が顕著であり、これは脂肪酸合成低下に加えて、脂肪酸をリン脂質へ組み込む酵素である LPCAT3 の発現低下が関与していることが明らかとなった。実際にホスファチジルコリンの補充や LPCAT3 の発現回復により小胞体ストレスが改善した。さらに NAFLD (非アルコール性脂肪性肝疾患) 患者の肝生検体を用いた RNA-seq 解析によって、ヒト進行NASH でも肝線維化進行に伴い SCAP-SREBP-LPCAT3 axis の活性が低下していくことも確認された。これらの研究結果から、進行した burned-out NASH で生じている SREBP を介した脂質合成機能低下は、リン脂質組成の変化を介して病態進行を促進している可能性があり、リン脂質の補充や脂肪酸組み込み異常の是正が、進行NASH の治療法の一つとなる可能性が示唆された。

進行NASHにおけるリン脂質代謝異常を介した病態悪化機序

