

生物系

慢性肝炎時の損傷に関わる トランスポーターの機能変動機構の発見

大学院薬学研究院・教授 堀江 利治



研究の背景

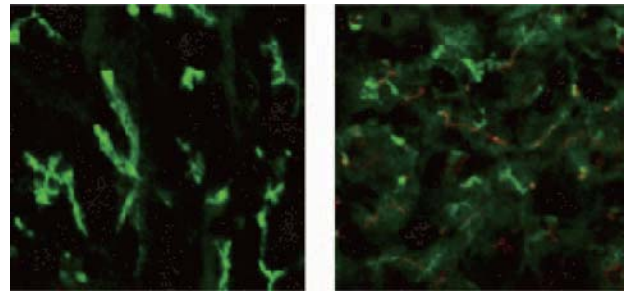
肝臓は、糖や脂質の代謝によりエネルギーの貯留、産生を担うと共に、有害な環境物質や経口的に摂取した医薬品などの生体外異物を、代謝して胆汁中に排泄する防御機構の中心を担い、生命活動の維持に要となる働きをしています。

他方、肝臓は他の臓器に比べ再生能力が高いため、一部に損傷があっても症状が現れにくく、自覚症状が出るころには、非常に悪化していることがあり「沈黙の臓器」と呼ばれています。医薬品等外来物質による急性肝障害やC型肝炎等慢性肝疾患などの肝臓の損傷時には、肝臓に固有の胆汁排泄を担う輸送体の破綻（肝内胆汁うっ滞）が頻発し、内因性の老排泄物や外来の薬物が肝臓内に蓄積することにより黄疸が表れ、さらに肝臓の損傷を増悪させます。これら肝臓の損傷時の生体防御機構の破綻を理解することは、肝臓損傷時の肝病態の進展を防ぐ新しい肝疾患の治療法につながるものと思われま

研究の成果

私たちは、肝臓損傷時の生体防御機構の破綻を解明するために、分子生物学的、生物物理学的手法を組み合わせて、多角的な視点での研究を行ってきました。その中で、肝臓での炎症に関わる活性酸素の産生により起こる肝内胆汁うっ滞時に、胆汁流の生成を担う輸送体（トランスポーター；MRP2、BSEP）の毛細胆管側膜から細胞質内へとその局在性を変化させる内在化現象を初めて見出しました（図）。またプロテオミクス解析により、トランスポーターと結合する新規の結合蛋白質（AnexinA2）を発見し、活性酸素の産生によりトランスポーターとの複合体の形状が変化することを示し、内在化の全体像を明らかとしました。

また東京大学医学部附属病院の小池教授、森屋教授の研究グループとの共同研究において、C型肝炎ウイルスの蛋白質の一部を遺伝子導入したマウスの肝臓から活性酸素の産生時に発生する極めて微弱な光の変化を捕らえることに初めて成功しました。さらに、エネルギー産生の中心を担うミトコンドリアの機能異常と鉄のミトコンドリアへの取り込みに関わるトランスポーターの輸送能力の亢進が肝病態の進展に関わることを見出しています。



酸化ストレス時における胆汁排泄トランスポーターの毛細胆管側膜からの内在化

今後の展望

日本ではC型肝炎の罹患率や慢性肝疾患時の胆汁うっ滞は頻度が高く、特にウイルス性肝炎は感染後、10年以上後に肝硬変や肝癌へと進行します。一方で現在使用されているインターフェロン・リビリン併用療法は奏効率が低いなどの問題があります。これら問題に対して、肝臓の損傷の悪化に関わる活性酸素がどのように産生され、その結果起こる胆汁うっ滞をどのように防ぐのかについて、一つ一つ答えを出していくことで、新規治療法の確立に貢献したいと考えています。

【支援を受けた科研費】

平成21～24年度 基盤研究（A）「慢性肝炎時の胆汁うっ滞における胆汁排泄輸送体の局在制御に関する分子論的解明」

平成23～24年度 挑戦的萌芽研究「薬剤によるBSEP阻害および局在変化に起因する肝毒性の定量的予測」

【備考欄】

Sekine S, Mitsuki K, Ito K, Kugioka S, Horie T.: Sustained intrahepatic glutathione depletion causes proteasomal degradation of multidrug resistance-associated protein 2 in rat liver. *Biochim Biophys Acta.* 1822(6): 980-7 2012.