

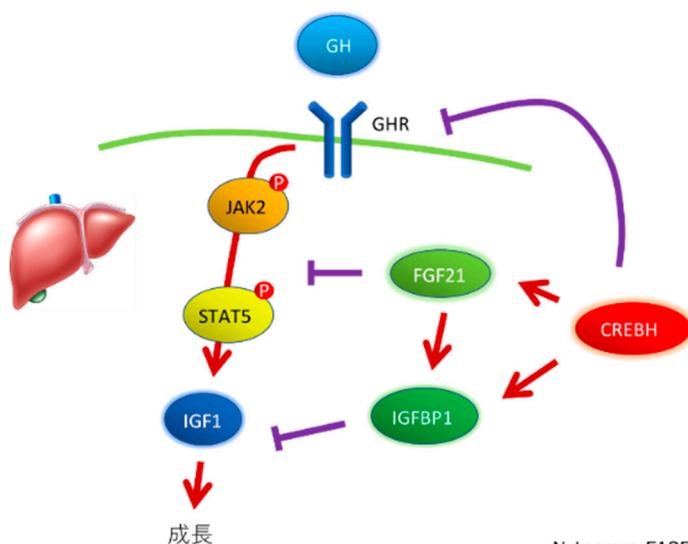
14 栄養代謝異常から肝がん発症を繋ぐ栄養応答性制御因子	中川 嘉
------------------------------	------

【目的】 CREBH が肝臓、小腸で栄養代謝を制御し、生活習慣病に大きく関連することが明らかになっているが、そのメカニズムについては詳細な研究がなされてきていなかった。本課題ではそのメカニズムを解析することを目的とし、解析に必要な遺伝子改変マウスを作製するとともに、*CREBHKO* マウスに MCD 食を負荷した際に見られる異常な肝障害の発症メカニズムについて網羅的解析を行った。

【方法】 1. 組織特異的 *CREBH* 過剰発現マウスの作製：Cre-LoxP システムで *CREBH* を過剰発現する *CREBH^{flox}* Tg マウスを作製した。得られたマウスと肝臓特異的 Cre Tg (Albumin Cre Tg) マウスと交配し、肝臓特異的 *CREBH* 過剰発現 (*CREBHL-Tg*) マウスを作製した。生後 1 か月のマウスを解析した。2. *CREBHKO* マウスへの MCD 食負荷実験：8 週齢 *CREBHKO* マウスに 8 週間、MCD 食を負荷し、経時的 (1、4、8 週) に肝臓を摘出し、サンプリングした。肝臓から mRNA を抽出し、網羅的に遺伝子発現を解析した。

【結果】 1. 肝臓特異的 *CREBH* 過剰発現マウスは成長ホルモン抵抗性により成長遅延を呈した：肝臓特異的 *CREBH* Tg (*CREBHL-Tg*) マウスは生後 1 か月の離乳期にすでに体長、体重がコントロール (flox) マウスと比べ、著しく低値を示した。血中成長ホルモン (GH) 値は異常高値を、血中 IGF1 値は異常低値を示し、明らかな成長ホルモン抵抗性を示した。また、FGF21 は高値を示した。肝臓では成長ホルモン受容体 (GHR) の低下に伴い、その下流分子である JAK2、STAT5 活性がともに低下し、GH シグナルが低下していた。その結果、IGF1 を含む STAT5 の標的遺伝子の発現も低下し、成長遅延を助長したと考えられた。FGF21 は成長遅延を引き起こすため、*CREBHL-Tg* マウスと *FGF21* KO マウスを交配し、*FGF21 CREBHL-Tg* マウスを作製したところ、このマウスでも成長遅延が生じた。したがって、CREBH は FGF21 に依存しない GH シグナル抑制が成長遅延を引き起こすことを明らかにした。CREBH は栄養代謝とともに、個体成長を制御することを新たに明らかにした。2. *CREBH* 欠損による肝障害：*CREBH* KO マウスにメチオニン・コリン欠損 (MCD) 食を負荷すると異常なまでの肝障害を生じる。MCD 食負荷 1 週間で GO 解析から *CREBHKO* マウスでは脂質代謝とサーカディアンリズムに関連する遺伝子群が特に変動した。MCD 食負荷 8 週間では脂質代謝とともに酸化還元のプロセスに関連する遺伝子群も変動した。*CREBHKO* マウスでは炎症性サイトカイン *Lcn2*、鉄代謝異常が引き起こす細胞死 (フェロトーシス) を誘導する遺伝子群の発現が促進し、酸化還元に関与する *Ak2* は低下した。*CREBH* 欠損による病態悪化に、鉄代謝異常が引き起こす酸化還元、フェロトーシスが原因であることを見出した。

栄養代謝と成長を繋ぐ分子として CREBH を同定



Nakagawa FASEB J 2021