



2025 年3月19日

分野: 生命科学・医学系

キーワード: 肝細胞死、アポトーシス、Puma、Noxa、慢性肝疾患

健康な肝臓で細胞死を促すタンパク質の働きを解明 —肝臓病の新規治療薬開発に期待—

【研究成果のポイント】

- ◆ BH3-only タンパク質※¹の中で、Bid と Bim に加えて Puma と Noxa が健康な肝臓で肝細胞アポトーシス※²誘導することを発見。
- ◆ 肝細胞アポトーシスを誘導する BH3-only タンパク質は合計 8 個存在し、健康な肝臓においては Bid と Bim が Bak/Bax※³を常に活性化させていることが知られていたが、その他の BH3-only タンパク質の関与は不明であった。
- ◆ BH3-only タンパク質であるPumaやNoxa を標的とした新たな肝疾患治療薬の開発が期待される。

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科 工藤慎之輔さん(研究当時:博士課程、現在:大阪大学医学部附属病院 医員)、齋藤義修 助教、正田隼人 講師、竹原徹郎 教授(消化器内科学)らの研究グループは、BH3-only タンパク質である Puma と Noxa が健康な肝臓で、肝細胞のアポトーシス(細胞の計画的な死)を誘導する役割を持っていることを、マウスを使った実験で明らかにしました。

BH3-only タンパク質は Bak/Bax というタンパク質を活性化させて肝細胞のアポトーシスを引き起こすことが知られています。この活性化は、肝細胞アポトーシスが過剰に進む状態を引き起こし、様々な慢性肝疾患の原因となることが報告されています。BH3only タンパク質には Bid、Bim、Puma、Noxa、Bad、Bmf、Bik、Hrk の 8 種類があり、研究グループではこれまでに健康な肝臓においても Bid と Bim が Bak/Bax を介して肝細胞のアポトーシスを誘導することを明らかにしてきました。しかし、残りの BH3only タンパク質が健康な肝臓でどのような役割を果たすのかは不明でした。

今回、研究グループはマウスモデルを使って、残りの BH3-only タンパク質の健康な肝臓での役割を調べました。その結果、これまで報告されていた Bid や Bim に加えて、Puma と Noxa も Bak/Bax を活性化していることを明らかにしました。一方で、Bad と Bmf に関してはこの機構には関与しておらず、Bik と Hrk に関してはマウスの肝臓では発現していないことも明らかになりました(図

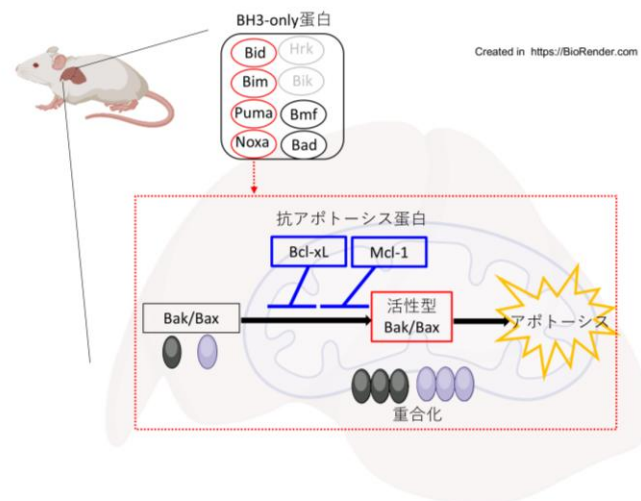


図1 BH3-only 蛋白のマウス肝臓における役割

Press Release

1)。

BH3-only タンパク質の活性化は様々な慢性肝疾患の原因となるため、今回新たに同定された Puma と Noxa を標的とした新しい治療薬の開発が期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「Cell Death and Differentiation」に、2月24日(月)に公開されました。

❖ 研究の背景

ヒトやマウスの肝臓では、老化した細胞やダメージを受けた細胞が、制御された細胞死(アポトーシス)を起こして自ら消失し、新しい細胞へと置き換わります。

肝臓の恒常性は、アポトーシスを抑制する Bcl-2 ファミリータンパク質※4(Bcl-xL、Mcl-1)と、アポトーシスを促進する Bcl-2 ファミリータンパク質(Bak/Bax)のバランスによって維持されています。さらに、Bcl-2 ファミリーの一種である BH3-only タンパク質は Bak/Bax を活性化する役割を持ち、Bid、Bim、Puma、Noxa、Bad、Bmf、Bik、Hrk の計 8 種類が存在します。これらの各 BH3-only タンパク質の機能は細胞実験では詳細に解析されています。また、一部の BH3-only タンパク質は、肝臓においてもウイルス性肝炎をはじめとする慢性肝疾患の病態に関与していることが知られています。一方で、健康な肝臓において BH3-only タンパク質がどのように機能しているかは十分に解明されていませんでした。

これまでに竹原教授らの研究グループは、Bid と Bim が肝臓で Bak/Bax を常に活性化させており、アポトーシス抑制タンパク質(Bcl-xL、Mcl-1)の働きと均衡を保つことによって肝臓の恒常性が保たれていることを明らかにしてきました(Hepatology. 2009 Oct;50(4):1217-26, J Biol Chem. 2013 Oct 18;288(42):30009-30018)。しかし、それ以外の BH3-only タンパク質が、健康な肝臓にどのように関与しているのかは不明でした。

❖ 研究の内容

研究グループは、アポトーシスを抑制する Bcl-xL と Mcl-1 を肝細胞特異的に欠損させた「肝細胞特異的 Mcl-1 欠損マウス」および「肝細胞特異的 Bcl-xL 欠損マウス」を用いて研究を行いました。これらのマウスでは Bak/Bax の活性化が優位となり、肝細胞アポトーシスが持続的に亢進します。

まず、このマウスからさらに BH3-only タンパク質の一つである Puma を欠損させたマウスを作製し、解析を行いました。その結果、肝細胞特異的 Mcl-1 欠損マウスや Bcl-xL 欠損マウスで見られた肝細

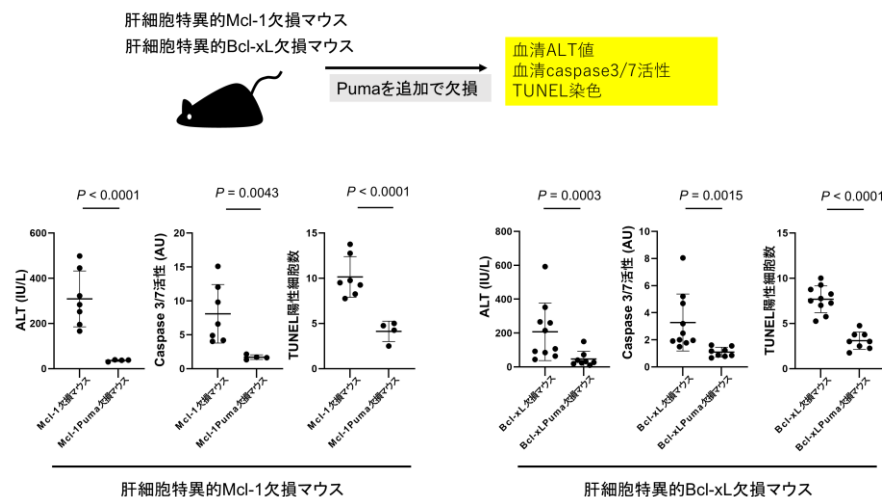


図 2 Puma を欠損させるとアポトーシスが抑制される

Press Release

胞アポトーシスの亢進は、Puma を欠損させることで抑えられることがわかりました(図 2)。このことから、これまで報告されていた Bid や Bim に加えて、Puma も生理的な肝臓で Bak/Bax を活性化していることが明らかになりました。

次に、Bid、Bim、Puma 以外の BH3-only タンパク質が Bak/Bax の活性化に関与しているかを検討しました。Bcl-xL と Mcl-1 を両方欠損させたマウスは肝臓の発達が不十分であり、生後間もなく死亡してしまいます。そこで、タモキシフェンという薬剤を投与することで、成体のマウスにおいて Bcl-xL と Mcl-1 の発現を肝細胞特異的に欠損させるモデルを作製しました。このモデルを用いて、さらに Bid、Bim、Puma をすべて欠損させたマウスを作製し、解析を行いました。その結果、このマウスでも Bak/Bax の活性化による肝細胞アポトーシスの亢進が認められました(図 3)。このことから、Bid、Bim、Puma 以外にも生理的な肝臓で Bak/Bax の活性化に関与する BH3-only タンパク質が存在する可能性が示されました。

タモキシフェン誘導性肝細胞特異的Bcl-xL、Mcl-1欠損マウス

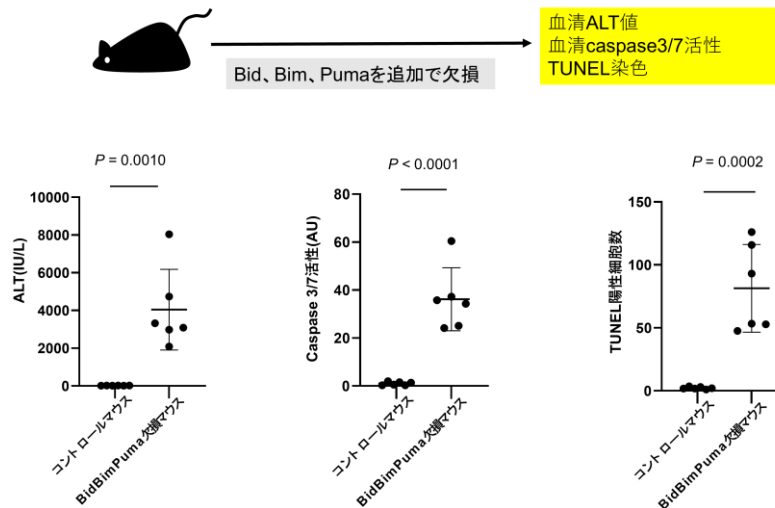


図 3 Bid、Bim、Puma を欠損させてもアポトーシスが誘導される

Press Release

そこで、Bid、Bim、Puma を欠損させたマウスの初代培養肝細胞※⁵を用いた細胞実験を行い、他の BH3-only タンパク質(Noxa、Bad、Bmf、Bik、Hrk)の関与を検討しました。その結果、Noxa を抑制すると、Bcl-xL と Mcl-1 の欠損による Bak/Bax の活性化を介した肝細胞アポトーシスが抑制されることがわかりました。次に、タモキシフェンを投与することで Bcl-xL と Mcl-1 の発現を欠損させるマウスを用い、さらに Bid、Bim、Puma、Noxa の 4 種類を欠損させたマウスを作製し、解析を行いました。その結果、Bid、Bim、Puma、Noxa を欠損させたマウスでは、Bid、Bim、Puma を欠損させたマウスと比

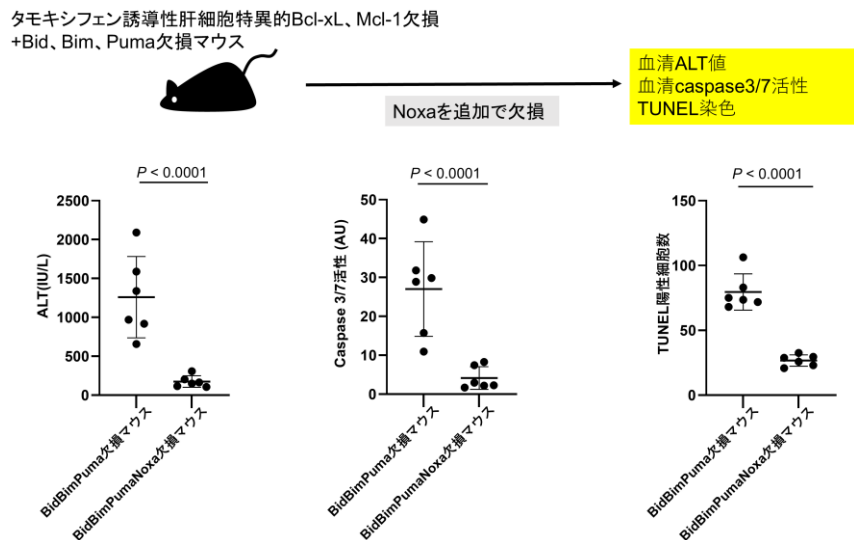


図 4 Noxa を追加で欠損させるとアポトーシスは抑制される

較して Bak/Bax の活性化が減弱し、肝細胞アポトーシスが抑制されることがわかりました(図 4)。

さらに、Bid、Bim、Puma、Noxa を欠損させたマウスの初代培養肝細胞を用いた細胞実験を行い、残りの BH3-only タンパク質(Bad、Bmf、Bik、Hrk)の関与を検討しました。その結果、Bik および Hrk はマウスの肝細胞では発現しておらず、Bad および Bmf を抑制しても、Bcl-xL と Mcl-1 の欠損による細胞アポトーシスは抑制されませんでした(図 1)。

これらの結果から、生理的なマウスの肝臓で Bak/Bax 依存的な肝細胞アポトーシスに関与する BH3-only タンパク質は、これまでに報告されていた Bid、Bim に加えて Puma、Noxa の 4 種類であることが明らかになりました。これまでの竹原教授らの研究グループの研究成果を合わせることで、生理的な肝臓における Bcl-2 ファミリータンパク質の役割が明確になり、その全容を解明することができました(図 5)。

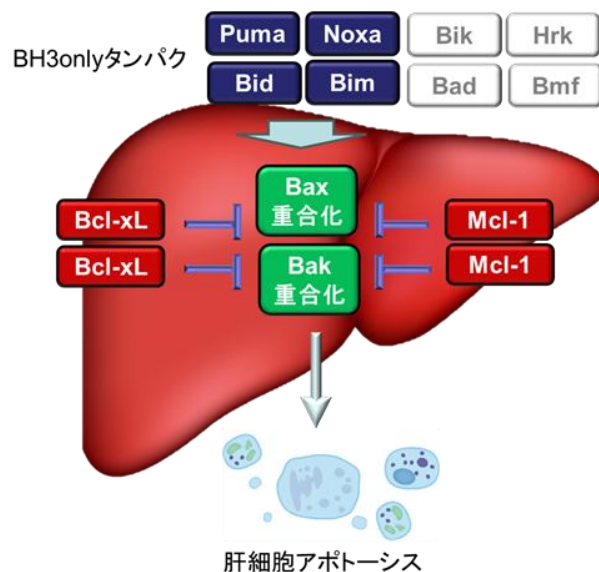


図 5 生理的な肝臓で働く Bcl-2 ファミリータンパク質

Press Release

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

BH3-only タンパク質は、肝臓を健康な状態に保つ上で重要な役割を担っており、その過剰な活性化はさまざまな肝疾患に関与すると考えられています。本研究により、これまでに報告されていた Bid、Bim に加えて Puma、Noxa が生理的な肝臓において重要な機能を果たしていることが明らかになりました。特に Noxa は、生理的な状態だけでなく、肝疾患における役割もほとんど報告されておらず、今後の研究によってさまざまな肝疾患の病態との関連性が明らかになることが期待されます。また、Noxa を標的とした新たな肝疾患治療薬の開発につながる可能性もあり、本研究の成果は肝疾患の新規治療法の基盤となる重要な知見を提供するものと考えられます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2025 年 2 月 24 日(月)(日本時間)に英国科学誌「Cell Death and Differentiation」(オンライン)に掲載されました。

タイトル: “Collaborative orchestration of BH3-only proteins governs Bak/Bax-dependent hepatocyte apoptosis under antiapoptotic protein-deficiency in mice”

著者名: Shinnosuke Kudo¹, Hayato Hikita¹, Yoshinobu Saito¹, Kazuhiro Murai¹, Takahiro Kodama¹, Tomohide Tatsumi¹ and Tetsuo Takehara¹ * (*責任著者)

所属:

1. 大阪大学 大学院医学系研究科 消化器内科学

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41418-025-01458-y>

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)肝炎等克服実用化研究事業(JP23fk0210121)、B型肝炎創薬実用化等研究事業(JP23fk0310512)、日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業(JP21H02903、JP23H02894)の一環として行われました。

❖ 用語説明

※1 BH3-only タンパク質

アポトーシスの制御に関わるタンパク群の一種で、Bak および Bax を活性化させて、アポトーシスを誘導する作用を持つ。Bid、Bim、Puma、Noxa、Bad、Bmf、Bik、Hrk の計 8 種類が存在する。

※2 アポトーシス

細胞がダメージを受けた際などに自ら死に至る、制御された細胞死のこと。

※3 Bak/Bax

アポトーシスを促進する Bcl-2 ファミリータンパク質である 2 個のタンパク質。これらのタンパク質が活性化すると、ミトコンドリア外膜で重合化し、アポトーシスを引き起こす最終的な引き金となる。

※4 Bcl-2 ファミリータンパク質

Bcl-2 ファミリータンパク質は、共通する構造を一部に持つ進化的に保存されたタンパク質群であり、アポトーシスの制御に関与している。Bcl-2 ファミリータンパク質は以下の 3 つに大別される。①アポトーシスを抑制する Bcl-2 ファミリータンパク質 ②アポトーシスを促進する Bcl-2 ファミリータンパク質 ③BH3-only タンパク質

アポトーシスを抑制する Bcl-2 ファミリータンパク質としては、Bcl-2、Bcl-xL、Mcl-1、Bcl-w、BFL-1 の 5 種類が知られており、これらは Bak/Bax の活性化を抑制することで、アポトーシスの誘導を防ぐ役割を持つ。これまでの研究グループの研究成果として、特に肝細胞では、Bcl-xL と

Press Release

Mcl-1 が重要なアポトーシス抑制因子として機能することを明らかにしている
(Gastroenterology. 2004 Oct;127(4):1189-97, Hepatology. 2009 Oct;50(4):1217-26)。

※5 初代培養肝細胞

生体マウスの肝臓から分離した肝実質細胞を人工的に培養した細胞。

【疋田隼人 講師のコメント】

肝臓における BH3-only タンパク質の役割はこれまで全容が明らかになっていませんでしたが、今回の研究で初めて Puma と Noxa が肝臓でのアポトーシスに関与していることが分かりました。今後はこれらの蛋白がどのような慢性肝疾患の病態に関与しているのかを解明し、その疾患に対する新たな治療標的とすることができないか、臨床応用にむけて研究を進めていきたいと考えています。

❖ 参考 URL

竹原 徹郎教授 研究者総覧 URL <https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/13acef152a9cd152.html>

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

疋田隼人(ひきたはやと)

大阪大学 大学院医学系研究科 消化器内科学 講師

TEL: 06-6879-3621 FAX: 06-6879-3629

E-mail: hikita@gh.med.osaka-u.ac.jp

<報道に関すること>

大阪大学大学院医学系研究科 広報室

TEL: 06-6879-3387

Email: medpr@office.med.osaka-u.ac.jp