

「肝再生におけるがん蛋白質 Myc の役割 —肝細胞増殖の謎の一端が明らかに—

肝臓は古くから再生能力の高い臓器として知られています。実際、健康な肝臓は大部分が切除されても、残った部分がすみやかに再生し、元通りの大きさまで回復します。肝臓の中で最も数が多く、機能的に重要な細胞である肝細胞は、ふだんはほとんど増殖していませんが、肝切除後やその他の急性傷害後には短期間に急激に増殖します。一方、肝臓に繰り返し傷害が加わる慢性肝臓病では、肝再生はゆっくりと進行し、肝細胞は弱いながらも長期間にわたり増殖します。これまで多くの研究者が肝再生について研究してきましたが、このように異なったモードの肝細胞の増殖がどのようなメカニズムに基づくのかについてはほとんど研究されていませんでした。がん蛋白質 Myc は DNA に結合する転写因子として働き、数多くの遺伝子の発現調節に関わっていますが、私たちはこれまで肝腫瘍における Myc の意義について検討し、Myc が腫瘍細胞の増殖に非常に重要であることを見出ししています。しかし、肝再生に伴う肝細胞増殖での Myc の役割については研究者間で意見が一致していません。そこで本研究では、肝細胞増殖における Myc の意義を明らかにするため、マウスのモデルを用いて実験を行いました。

私たちの研究の概略は別図に示した通りです。初めに Myc の働きを特殊な蛋白質で抑える人工キメラ蛋白質 MadMyc (Myc を抑制する Mad 蛋白質と Myc 蛋白質の DNA 結合部位をつなげたもの) をアデノ随伴ウイルスを使い、マウス肝細胞に発現させます。その後、部分肝切除を行い、MadMyc 発現の影響を、細胞に影響を与えない対照蛋白質 (Cluc) を発現させた場合と比較して検討しました。その結果、部分肝切除後の急激な肝細胞増殖は MadMyc で Myc を抑制するとまったくみられなくなることがわかりました。他の急性傷害モデルでも同様の結果が得られ、肝細胞の劇的な増殖は Myc に依存していることが明らかになりました。一方、Myc を抑制してもその後には持続的な弱い肝細胞増殖が起こり、最終的には肝再生が起こることもわかりました。非必須アミノ酸であるプロリンは以前から肝細胞の増殖に関わることが知られていましたが、持続的な肝細胞増殖はプロリンを分解する酵素の発現低下を伴っていることも初めて明らかにしました。以上の結果は、肝細胞の増殖には Myc に依存する一過性で急激な増殖と Myc に依存しない持続的で弱い増殖の2つのモードがあることを示しています。

今回の研究で、長年にわたり不明であった肝再生のメカニズムの一端を明らかにすることができました。Myc の阻害は肝がんの治療に有効であると期待されていますが、肝がんの患者の多くは慢性肝傷害を合併しており、Myc 阻害が背景の肝組織の再生にどのような影響を与えるかは重要な問題です。私たちの研究は持続的な緩やかな再生に対しては Myc 阻害は強い影響を与えないことが予想され、今後の肝がんの治療に大きな示唆を与えるものと考えられます。

本研究は本学病理学講座腫瘍病理分野の後藤正憲助教と西川祐司前教授（現学長）を中心に行われ、その成果は 2023 年 1 月 19 日に ELSEVIER 社の発行する学術雑誌 “Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease” に掲載されました。以下のアドレスからこの論文をご覧ください。

<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166644>

【研究に関するお問合せ】

旭川医科大学 病理学講座 腫瘍病理分野 後藤正憲 TEL : 0166-68-2372

【本プレスリリースに関するお問合せ】

旭川医科大学総務課広報基金係

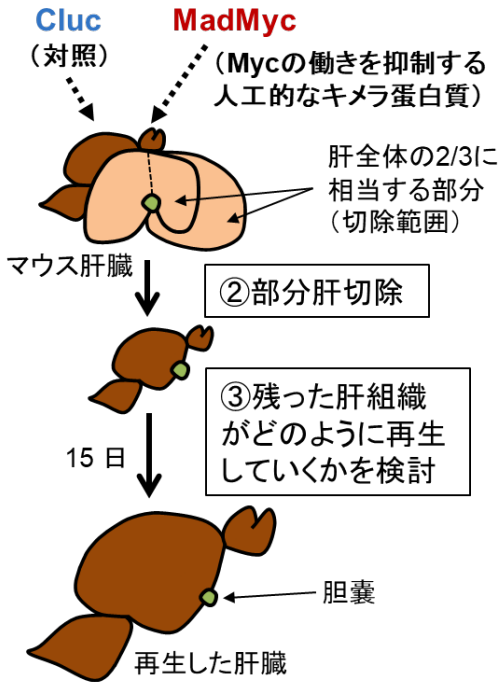
TEL : 0166-68-2118

目的

肝再生におけるがん蛋白質 Mycの意義を明らかにする。

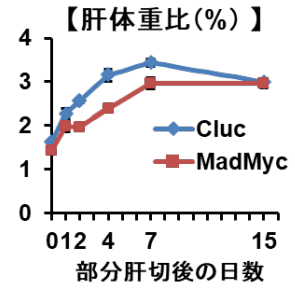
実験方法

①ウイルスを使い、2種類の蛋白質をマウス肝細胞に発現

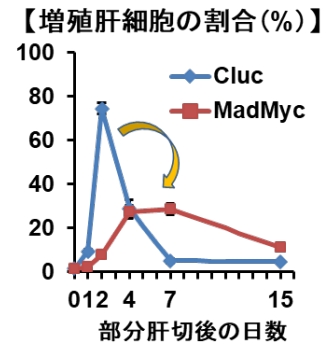


結果

1. Mycを抑制すると肝切除後の肝再生は遅くなるが、最終的には対照と同じ肝重量まで回復した。



2. 対照では肝細胞増殖は一過性で急激であったが、Mycを抑制した場合には、持続的で弱い増殖に切り替わることが明らかになった。



結論

肝細胞の増殖には2つのモードがある。

- Myc依存性の一過性で急激な増殖
- Mycに依存しない持続的で弱い増殖