

受領No. 1675

コリン欠乏による肝脂肪滴形成メカニズムの解明に基づく 代謝機能障害関連脂肪肝炎の治療薬開発

代表研究者 佐久間一基（千葉大学大学院 医学研究院分子病態解析学 特任准教授）

共同研究者 田中 知明（千葉大学 教授）

Gerald Shulman（Yale 大学 教授）



Drug discovery for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis based on elucidating the mechanisms of hepatic lipid droplet formation induced by choline deficiency.

Representative Ikki Sakuma (Specially Appointed Associate Professor, Department of Molecular Diagnosis, Chiba University Graduate School of Medicine)

Collaborator Tomoaki Tanaka (Professor, Chiba University)

Gerald I. Shulman (Professor, Yale University)

研究概要

代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）は有病率が約30%と高く、脂肪肝炎（MASH）へ進展すると肝関連死亡率が上昇するため、治療薬の開発が強く求められている。コリンはMASHの病態制御に関わる重要な生理活性物質であり、コリン欠乏高脂肪食を負荷したマウスでは、炎症と線維化を伴うMASHが誘導される。我々はこれまで、コリン欠乏高脂肪食の開始翌日にはすでに肝細胞で脂肪滴形成が生じ、脂肪滴コレステロールがMASH病態進展に重要であることを報告している（Sakuma et al., *PNAS* 2025; PMID: 40310463）。本研究の目的は、コリン欠乏による膜脂質の変容を介した肝脂肪滴形成機構を解明し、MASH創薬の基盤を構築することである。さらに、本研究で得られる知見に基づき、肝細胞膜に局在する膜関連分子を標的としたN-アセチルガラクトサミン修飾アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて、ヒトMASHに対する新規治療薬の創出へと発展させることを目指す。