

課題番号 97

## 炎症性肝癌発症機構における 低分子量 GTP 蛋白 Ral の役割

### [1] 組織

代表者：仲瀬 裕志

(札幌医科大学医学部)

対応者：堀内 久徳

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

平野雄大 (札幌医科大学医学部)

横山佳浩 (札幌医科大学医学部)

山川 司 (札幌医科大学医学部)

研究費：消耗品 3万円

### [2] 研究経過

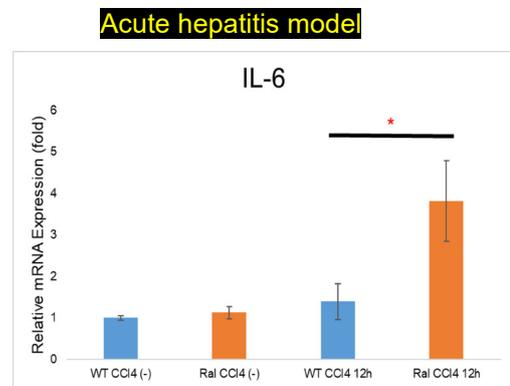
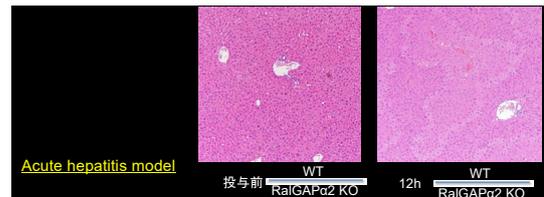
本研究の目的は、炎症性肝癌発症機構における低分子量 GTP 蛋白 Ral の役割を解明することである。RalGAP $\alpha$ 2 KO マウスと野生型 (WT) マウスに対して急性肝炎及び NASH に伴う慢性肝炎を惹起し、血液学的所見、組織学的所見、炎症性サイトカインならびに腸内細菌の比較検討を行う。申請者らは東北大学加齢医学研究所 堀内教授から Ral-GAP $\alpha$ 2KO マウスを供与していただき、現在まで順調に実験計画を進めてきた。令和3年度は、COVID-19 状況下のため、当科大学院生の平野が、東北大学加齢研究所に赴き、研究を遂行することができなかったが、堀内教授と電話などで連絡をとりつつ、研究を遂行した。

### [3] 成果

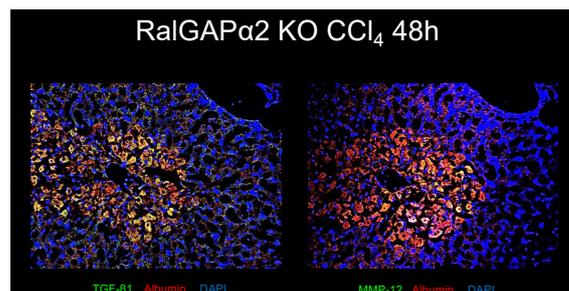
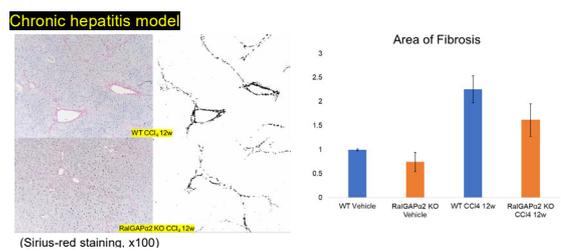
#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

第1に、急性肝炎モデルでは、WT に比べ RalGAP $\alpha$ 2 KO マウスでは、炎症が増悪することが明らかとなった。また、その機序として RalGAP $\alpha$ 2 KO マウスでは肝臓内での IL-6 の発現増強が確認された。



第2に、慢性肝炎モデルでは、RalGAP $\alpha$ 2 KO マウスにおいて繊維化が軽減されていた。その機序として MMP-12 の発現増強が関与しているものと考えられた。



### (3-2) 波及効果と発展性など

Ral 活性化→IL-6 の発現増強は、肝臓における急性炎症の機序の新しい発見である。堀内教授と我々の今までの研究結果(CMGH 2020)を踏まえ、各臓器において Ral 活性化により誘導されるサイトカインが異なることが示唆された。さらに、肝臓の線維化には、Ral 活性化が防御的に作用することから、我々は急性と慢性炎症における Ral の役割が異なることを見出した。これらの研究結果に基づき、我々は、Ral 活性化による肝臓線維化・癌発症機序の解明を目指している。

### [4] 成果資料

今年度は本研究に関する学会・論文発表はない。