

2つの脂肪滴タンパクが脂肪肝炎を制御する ～新たな治療戦略として注目される肝脂肪滴コレステロールと脂肪滴分解経路～

千葉大学大学院医学研究院の佐久間一基特任准教授、田中知明教授、イェール大学医学部の Gerald I. Shulman 教授らの国際共同研究チームは、肝臓の脂肪滴に局在する CIDEB および CGI-58 という 2 つのタンパク質が、肝臓脂肪滴^{注1)}に蓄積するコレステロール^{注2)}の量を相反する方向に調節し、代謝機能障害関連脂肪肝炎（以下、MASH）の重症度に大きく関わることを明らかにしました。さらに、CIDEB 抑制による保護効果は、食事から摂取したコレステロールの負荷、または CGI-58/ATGL 経路^{注3)}の抑制により消失することが示されました。本研究は、これまで示されていた「肝臓脂肪滴コレステロールが MASH 進行の鍵」という概念を発展させ、脂肪滴タンパク質と脂肪滴分解経路を標的とした新たな治療戦略の開発につながる可能性が期待されます。本研究成果は、2026 年 6 月 2 日に国際科学誌 Cell Reports で公開されました。

（論文はこちら：[10.1016/j.celrep.2026.117369](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2026.117369)）

■研究の背景（詳細は別添参照）

研究チームは、これまでに肝細胞内の脂質貯蔵構造である脂肪滴にコレステロールが蓄積し、炎症や線維化を伴う MASH 病態が誘導されることを見出しました。また、脂肪滴関連タンパク質である CIDEB の機能低下は MASH に対して保護的に働く可能性が示されているのに対し、CGI-58 の機能低下は MASH の発症・進展に関与することが知られています。しかし、CIDEB と CGI-58 が肝臓脂肪滴中のコレステロール量をどのように制御し、MASH の重症度にどのような影響を及ぼすかは明らかではありませんでした。

■研究成果のポイント（詳細は別添参照）

1. CIDEB および CGI-58 ノックダウンマウスモデルの解析

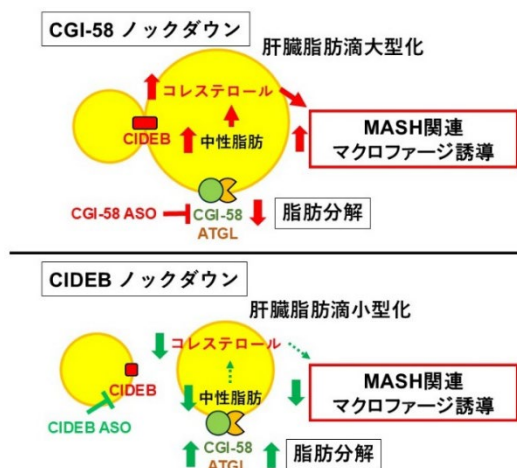
コリン欠乏高脂肪食^{注4)}を 1 週間投与した MASH モデルマウスにおいて、CIDEB を抑制した結果、血中の肝障害マーカーである ALT^{注5)}および AST^{注6)}が低下し、肝臓脂肪滴のサイズも小さくなりました。また、脂肪滴を単離して解析したところ、脂肪滴中の中性脂肪とコレステロールが低下していました。一方、脂肪分解酵素 ATGL を活性化する CGI-58 を抑制した結果、血中の ALT および AST が上昇し、肝臓脂肪滴は大型化しました。こちらも解析の結果、脂肪滴中の中性脂肪とコレステロールが増加していました。

2. CIDEB 抑制の保護効果には CGI-58/ATGL 依存性の脂肪滴分解経路が必要

CIDEB を抑制して MASH が改善している状態で、同時に CGI-58 または ATGL を抑制すると、肝臓脂肪滴中の中性脂肪とコレステロールが増加し、肝障害や炎症が再び悪化しました。これより、CIDEB 抑制の保護効果は CGI-58/ATGL 依存性の脂肪滴分解経路を介して発揮されることが示されました。

■今後の展望（詳細は別添参照）

本研究により、肝臓脂肪滴中のコレステロール量は、MASH の病態進展を左右する重要な因子であり、その量は脂肪滴タンパク質である CIDEB と CGI-58 により正反対に制御されることが明らかになりました。今後、CIDEB を標的とした核酸医薬や、脂肪滴コレステロールを低下させる治療法の安全性・有効性をさらに検証することで、MASH に対する新たな治療戦略の開発が期待されます。



図：MASH における CGI-58・CIDEB の作用点

■用語解説

注 1) 脂肪滴：細胞内に存在する、脂質を貯蔵するための構造。中性脂肪やコレステロールなどが蓄積され、エネルギー源として使われる一方、過剰な脂肪滴は肝炎や糖尿病などの病態を引き起こす原因となることがある。

注 2) コレステロール：細胞膜やホルモンの材料となる脂質の一種。体に必要な物質だが、肝臓内で過剰に蓄積すると、炎症や組織の障害を引き起こすことがある。本研究では、脂肪滴の中に蓄積されたコレステロールが肝炎や線維化を誘導する因子であることが示された。

注 3) CGI-58/ATGL 経路：細胞内に蓄積された中性脂肪を分解するための経路。脂肪滴に中性脂肪が蓄積すると、脂肪を最初に分解する酵素である ATGL が CGI-58 に結合して脂肪分解を促進する。

注 4) コリン欠乏高脂肪食 (Choline-deficient, L-amino acid-defined, high-fat diet: CDAHFD)：コリンを含まず、特定のアミノ酸組成と高脂肪を特徴とした食餌。コリンは脂肪の代謝や肝臓の正常な機能に不可欠な栄養素であり、これを欠乏させることで肝臓に脂肪が蓄積し、炎症や線維化を伴う MASH のような病態をマウスで再現することができる。

注 5) ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine Aminotransferase) のこと。主に肝細胞の中に存在している酵素で、肝細胞が傷つくことで血液中に漏れ出すため、肝障害の指標として広く使われている。

注 6) AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate Aminotransferase) という酵素で、ALT と同様に、肝細胞が傷つくと血液中に放出されるため、肝機能検査で測定の指標とされる。

■研究プロジェクトについて

本研究は、以下の支援を受けて遂行されました。

・日本学術振興会・科学研究費助成事業（科研費）国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（A））「鉄代謝を介した NAFLD 制御機構とその臨床応用」（20KK0373）

■論文情報

タイトル：CIDEB and CGI-58 differentially regulate liver lipid-droplet cholesterol to modulate metabolic dysfunction-associated steatohepatitis severity

著者：Ikki Sakuma, Rafael C Gaspar, Henrique N Morgan, Jie Zheng, Ali R Nasiri, Sylvie Dufour, Mario Kahn, Mateus T Guerra, Yuki Taki, Yusuke Kawashima, Dean Yimlamai, Mark Perelis, Daniel F Vatner, Kitt Falk Petersen, Varman T Samuel, Tomoaki Tanaka, Gerald I Shulman

雑誌名：Cell Reports

DOI：10.1016/j.celrep.2026.117369

<研究に関するお問い合わせ>

千葉大学大学院医学研究院 特任准教授 佐久間一基

E-mail: sakumaik1212 [at] chiba-u.jp

千葉大学大学院医学研究院 教授 田中知明

TEL: 043-226-2170 E-mail: tomoaki [at] restaff.chiba-u.jp

<広報に関するお問い合わせ>

千葉大学広報室

TEL: 043-290-2018 E-mail: koho-press [at] chiba-u.jp

※[at]を@に置き換えてください。

(添付資料)

■研究の背景

代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: MASLD) は、日本を含む世界中で増加しており、成人の約 30%が罹患しているとされる、最も一般的な慢性肝疾患です。2024 年の報告では、日本における MASLD の有病率は、男性で 30.3%、女性で 16.1%と報告されています。MASLD の一部は、肝炎を伴う MASH へと進行し、さらに肝硬変や肝がんなどの重篤な病態を引き起こす可能性があります。研究チームはこれまでに、コリン欠乏高脂肪食を投与した MASH モデルマウスにおいて、肝細胞内の脂質貯蔵構造である脂肪滴にコレステロールが蓄積し、炎症や線維化を伴う MASH 病態が誘導されることを見出してきました。ヒト遺伝学的研究により、脂肪滴関連タンパク質である CIDEB の機能低下は MASH に対して保護的に働く可能性が示されているのに対し、CGI-58 の機能低下は MASH の発症・進展に関与することが知られています。しかし、CIDEB と CGI-58 が肝臓脂肪滴中のコレステロール量をどのように制御し、それが MASH の重症度にどのような影響を及ぼすのかは明らかではありませんでした。そこで本研究では、MASH モデルマウスを用いて、CIDEB および CGI-58 が肝臓脂肪滴コレステロールを介して MASH 病態を制御する仕組みを明らかにすることを目的としました。

■研究成果のポイント

1. CIDEB ノックダウンマウスモデルの解析 (図 1)

研究チームは、コリン欠乏高脂肪食を 1 週間投与した MASH モデルマウスにおいて、CIDEB をアンチセンスオリゴヌクレオチド

注 7) で抑制しました。その結果、血中の肝障害マーカーである ALT および AST が低下し、肝臓脂肪滴のサイズも小さくなりました。また、マクロファージが脂肪滴を取り囲む「crown-like structure 注 8)」の形成が減少しました。脂肪滴を単離して解析したところ、中性脂肪だけでなく、コレステロールも低下していました。一方、CIDEB を抑制した状態で食餌にコレステロールを添加すると、肝臓脂肪滴中のコレステロールが蓄積し、CIDEB 抑制による保護効果が消失しました。これにより、CIDEB 抑制による MASH 改善効果には、肝臓脂肪滴コレステロールの低下が重要であることが示されました。

2. CGI-58 ノックダウンマウスモデルの解析 (図 2)

次に、脂肪分解酵素 ATGL を活性化する補助因子である CGI-58 をアンチセンスオリゴヌクレオチドで抑制しました。その結果、血中の肝障害マーカーである ALT および AST が上昇し、肝臓脂肪滴は大型化しました。また、crown-like structure の形成が増加しました。脂肪滴を単離して解析したところ、中性脂肪だけでなく、コレ

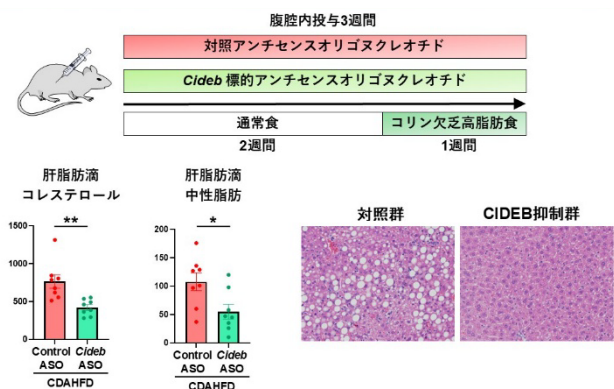


図 1 CIDEB を抑えると、肝臓脂肪滴コレステロールが減り、脂肪肝炎が改善

図 1 CIDEB を抑えると、肝臓脂肪滴コレステロールが減り、脂肪肝炎が改善

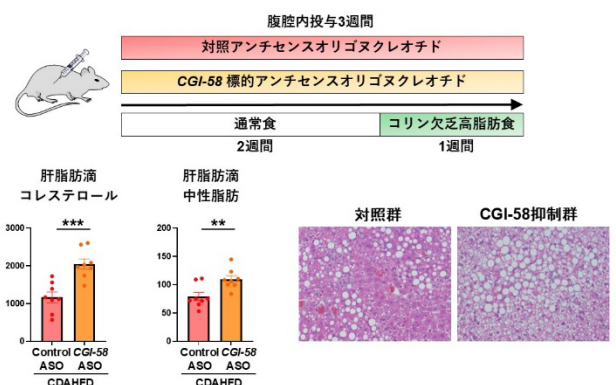


図 2 CGI-58 を抑えると、肝臓脂肪滴コレステロールが増え、脂肪肝炎が悪化

ステロールも蓄積していました。一方、CGI-58 を抑制した状態でコレステロール合成阻害薬であるベンペド酸を投与すると、肝臓脂肪滴中のコレステロールが低下し、肝障害および炎症が改善しました。また、中性脂肪合成を抑える介入では、脂肪滴中の中性脂肪は減少したものの、コレステロール量、肝障害、炎症の改善は限定的でした。これらの結果から、単なる中性脂肪の蓄積ではなく、脂肪滴コレステロールの蓄積が MASH 悪化の主要因であることが示唆されました。

3. CIDEB 抑制の保護効果には CGI-58/ATGL 依存性の脂肪滴分解経路が必要

網羅的な RNA シーケンス解析およびプロテオーム解析により、CIDEB を抑制した肝臓では炎症関連経路が低下し、ATGL や CGI-58 など脂肪滴分解に関わるタンパク質が増加していることが分かりました。そこで、CIDEB を抑制して MASH が改善している状態で、同時に CGI-58 または ATGL をアンチセンスオリゴヌクレオチドで抑制すると、肝臓脂肪滴中の中性脂肪とコレステロールが増加し、肝障害や炎症が再び悪化しました。以上から、CIDEB 抑制の保護効果は CGI-58/ATGL 依存性の脂肪滴分解経路を介して発揮されることが示されました。

■今後の展望 (図 3)

本研究により、肝臓脂肪滴中のコレステロール量は、MASH の病態進展を左右する重要な因子であり、その量は脂肪滴タンパク質である CIDEB と CGI-58 により正反対に制御されることが明らかになりました。CIDEB の抑制は、CGI-58/ATGL 依存性の脂肪滴分解を促進し、肝臓脂肪滴コレステロールを低下させることで MASH を改善する可能性があります。今後、CIDEB を標的とした核酸医薬や、脂肪滴コレステロールを低下させる治療法の安全性・有効性をさらに検証することで、MASH に対する新たな治療戦略の開発が期待されます。

■用語解説

注 7) アンチセンスオリゴヌクレオチド：特定の遺伝子の働きを抑えるために設計された短い一本鎖の人工 DNA。標的となる mRNA と結合することで、その遺伝子からのタンパク質合成を阻害する。病気の原因となるタンパク質の産生を抑える治療手段として、核酸医薬の一種として注目されている。

注 8) crown-like structure：脂肪肝炎に伴い、細胞死に陥った肝細胞をマクロファージが取り囲んで貪食・処理する組織像のことで、炎症・線維化の起点であると考えられている。

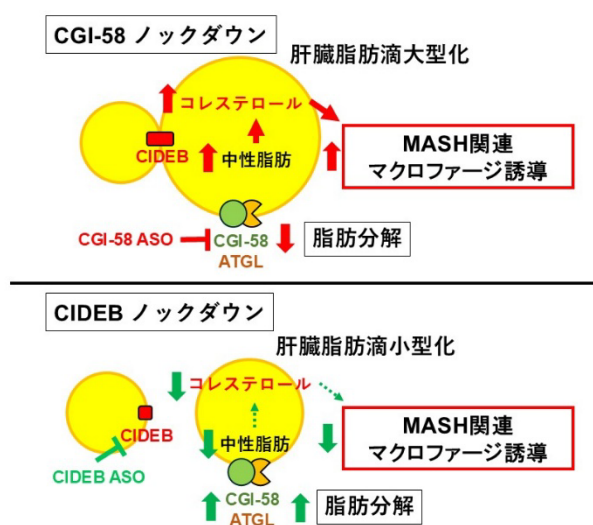


図 3 MASH における CGI-58・CIDEB の作用点