

2026 年 7 月 28 日

報道関係者各位

兵庫医科大学

老化関連 T 細胞が「代謝機能障害関連脂肪性肝炎 (MASH)」の病態を悪化させるメカニズムを解明

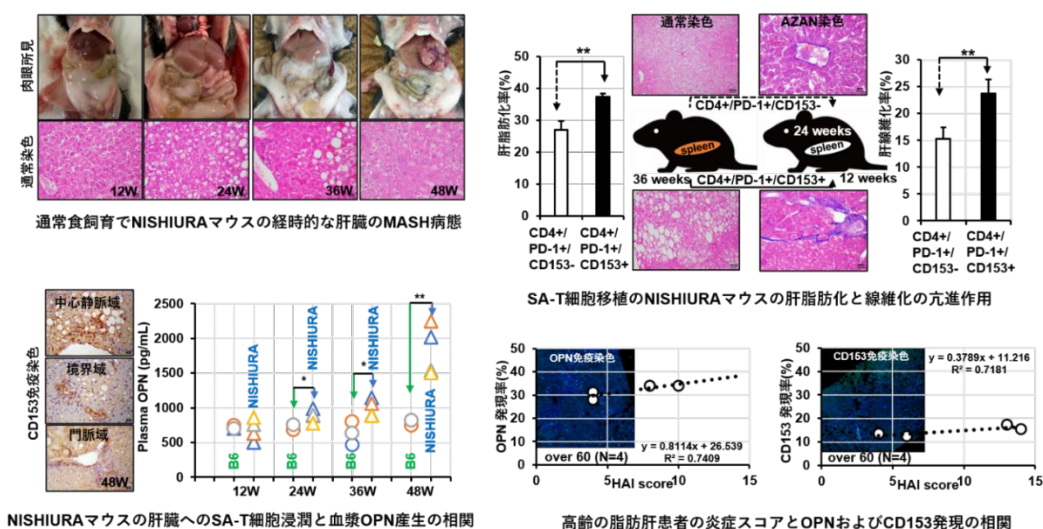
～老化関連 T 細胞を制御する新たな治療戦略への期待～

兵庫医科大学（所在地:兵庫県西宮市、学長:鈴木 敬一郎）医学部 遺伝学 非常勤講師 西浦弘志、主任教授 大村谷昌樹、および消化器外科（肝・胆・脾外科）名誉教授 藤元治朗らの研究グループは、独自のモデルマウスを用いた解析により、加齢に伴う免疫系の異常「老化関連 T (SA-T) 細胞（増加と肝臓への浸潤）」が、脂肪肝を進行・重症化させる重要な要因であることを世界で初めて明らかにしました。

代謝機能障害関連脂肪性肝炎 (MASH) は、脂肪肝から肝線維化を経て肝がんへと進行する重篤な疾患ですが、加齢が病態を悪化させる詳細なメカニズムは未解明でした。本研究グループはまず、通常食で飼育するだけで加齢に伴い脂肪肝から肝がんへと自然進行する、これまでにない独自の新規 MASH モデルマウス「NISHIURA マウス」を発見しました。次に、この NISHIURA マウスの解析および細胞移植実験を行うことで、免疫細胞の異常によって生じる SA-T 細胞が加齢とともに肝臓へ浸潤し、慢性炎症因子「オステオポンチン (OPN)」の分泌を介して脂肪化や線維化の病態を著しく悪化させているという、MASH 進行の新しいメカニズムを突き止めました。さらに、兵庫医科大学病院の臨床検体を用いたコホート研究において、60 歳以上の脂肪肝患者の肝組織でも SA-T 細胞の割合が肝炎活性度 (HAI スコア) と正の相関を示すことを確認し、ヒトの病態における重要性も実証しました。

本研究成果は、2026 年 6 月に国際学術誌「Laboratory Investigation」に掲載されました。

NISHIURA マウスの老化関連免疫が原因の肝脂肪化と線維化機構



通常の飼育条件で、36 週間で肝臓が黄橙色に変色し、48 週間で腫瘍様の塊を形成する NISHIURA マウスを発見しました。一方で、24 週間で骨髄中の Lineage-/CD34-/c-kit+/sca-1+幹細胞の減少と脾臓中の SA-T 細胞の増加、36 週間で PD-1+肝臓への OPN+または CD153+細胞の浸潤、および 48 週間で血漿 OPN が増加することを発見しました。そこで、NISHIURA マウスの 36 週齢脾臓から調製した SA-T 細胞は、B6 マウスの 12 週齢脾臓には生着されず、NISHIURA マウスの脾臓に生着され、36 週齢で肝抽出物中の OPN の増加を伴う重度の肝脂肪症と線維化を発見しました。さらに、兵庫医科大学・消化器外科学（肝・胆・膵外科）のコホート研究では、生検標本中の SA-T 細胞の割合は、60 歳以上の脂肪肝患者の肝炎活動指数と正の相関を発見しました。

研究のポイント

- 通常食のみで加齢に伴い MASH、さらに肝がんへ自然進行する、独自の MASH モデルマウス（NISHIURA マウス）を発見しました。
- 免疫細胞の異常で生じる SA-T 細胞が肝臓へ浸潤し、オステオポンチン（OPN）を介して脂肪化や線維化を進行させる病態悪化のメカニズムを解明しました。
- 60 歳以上の脂肪肝患者の肝組織においても SA-T 細胞の割合と肝炎活性度（HAI スコア）が正の相関を示すことを確認し、ヒトにおける臨床的意義を実証しました。

研究背景

代謝機能障害関連脂肪性肝炎（MASH）は、肝細胞の脂肪変性や線維化、肝機能障害を経て、最終的には肝がんへと進行し得る現代社会において極めて重要視されている疾患です。これまで MASH の病態モデルとしては、特殊な飼料（メチオニン・コリン欠乏食など）を用いた人工的な誘導が主流でしたが、加齢という自然なリスク因子がどのように脂肪肝を悪化させるのか、その詳細な分子・細胞メカニズムは十分に解明されていませんでした。近年の研究で、慢性炎症を引き起こす因子を放出する「老化関連 T（SA-T）細胞」の存在が知られていましたが、これが肝臓の加齢性変化や代謝機能障害関連脂肪性肝炎（MASH）の進行にどう関わっているかは不明でした。

研究手法と成果

本研究グループは、通常食での飼育で、36 週齢で脂肪肝を示し、48 週齢で肝がん様結節を高頻度に形成する独自の NISHIURA マウスを確立しました。この NISHIURA マウスと臨床検体を用い、SA-T 細胞と脂肪肝や肝がん発症との関連性を明らかにしました。

1. SA-T 細胞の肝浸潤と病態進行の相関：

NISHIURA マウスの解析により、24 週齢で骨髄内の血液幹細胞の変動に伴い脾臓で SA-T 細胞が増加し、36 週齢で肝臓へオステオポンチン（OPN）陽性または CD153 陽性の細胞が浸潤、48 週齢で血漿中 OPN 濃度の上昇とともに脂肪化・線維化が進むタイムラインを実証しました。

2. 細胞移植実験による因果関係の証明：

36 週齢の NISHIURA マウスから調製した SA-T 細胞を、脂肪肝を発症していない 12 週齢の若齢 NISHIURA マウスに脾臓経由で移植したところ、36 週齢時点で重篤な脂肪肝および肝線維化が早期に誘発されました（一方で、CD153 陰性の通常の T 細胞の移植や、他系統である B6 マウスへの移植ではこの悪化は見られませんでした）。

3. ヒト臨床組織における検証：

兵庫医科大学病院 消化器外科等の協力のもと、脂肪肝を有する患者 42 名の肝生検組織でレトロスペクティブ解析を行いました。その結果、60 歳以上の高齢患者層において、肝臓内の SA-T 細胞の割合が高いほど、肝炎の活性度（HAI スコア）が高くなるという明確な正の相関関係を見出しました。

今後の展開

本研究成果により、加齢に伴う免疫系の異常（SA-T 細胞の増加・肝浸潤）が、脂肪肝を進行・重症化させる重要な要因であることが明らかになりました。これにより、これまで困難であった加齢に伴う代謝機能障害関連脂肪性肝炎（MASH）に対する予防法の開発や、SA-T 細胞あるいはそれが放出するオステオポンチン（OPN）などの因子を標的とした新たな分子標的治療・創薬研究への道が開かれることが期待されます。

研究費の出处

本研究は、免疫制御を機序とした NASH 創薬標的の検証（DNW-19017）を課題に日本医療研究開発機構（AMED）・創薬事業部（創薬企画・評価課）・創薬総合支援事業創薬ブースター（創薬支援ネットワーク）および疾患特異的老化細胞の制御を機序とする新規の NASH 治療薬の探索（A205）を課題に京都大学医学部附属病院・先端医療研究開発機構・橋渡し研究プログラムの支援、また老化抗原を標的としたマーカー遺伝子データベースの構築と治療法の探索を課題に兵庫医科大学 Hyogo Innovative Challenge 事業の学内研究資金の助成を受けて実施されました。

用語解説

- ※1 MASH（代謝機能障害関連脂肪性肝炎）：肝臓に脂質が沈着するだけでなく、炎症や細胞の変性、線維化（組織が硬くなること）を伴い、進行すると肝硬変や肝がんに至る疾患。
- ※2 SA-T 細胞（老化関連 T 細胞）：加齢やストレスによって細胞分裂を停止したものの、周囲に慢性炎症を引き起こす様々な因子（SASP 因子）を分泌し続ける特殊な T 細胞。
- ※3 オステオポンチン（OPN）：免疫細胞の誘導や骨代謝など多様な機能を持つ糖タンパク質。本研究では SA-T 細胞から産生され、肝臓の慢性炎症や脂肪化を促すメディエーター（媒介因子）として働いていることが示されました。

配信先：大阪科学・大学記者クラブ

【研究に関するお問合せ】

兵庫医科大学 遺伝学 主任教授 大村谷昌樹

E-mail ohmuraya@hyo-med.ac.jp

【報道に関するお問合せ】

学校法人兵庫医科大学 総務部 広報課

電話番号 0798-45-6655 / E-mail kouhou@hyo-med.ac.jp