
小胞体ストレスによる細胞死制御による

肝臓外科の適応拡大に関する研究

課題番号 (15591401)

平成 15 年度～平成 16 年度科学研究費補助金 (基盤研究(C)(2))

研究成果報告書



平成 17 年 5 月

研究代表者 波多野 悦朗
(京都大学大学院医学研究科消化器外科)

小胞体ストレスによる細胞死制御による

肝臓外科の適応拡大に関する研究

課題番号 (15591401)

平成 15 年度～平成 16 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C) (2))

研究成果報告書

平成 17 年 5 月

研究代表者 波多野 悦朗
(京都大学大学院医学研究科消化器外科)

はしがき

平成 11 年度悪性新生物死亡統計によると肝及び肝内胆管癌の死亡率は、男性で第 3 位、女性で第 5 位である。HCV キャリアが現在 200 万人いることから考えて今後当分肝癌患者の増加が予想される。ドナー確保や費用などの制限の多い肝移植に次いで根治的な治療法として肝切除があり、肝切除が治療の確実性から考えると最も効果の高い治療法であることが、日本肝癌研究会の第 14 回全国原発性肝癌追跡調査報告からも実証されている。しかしながら、慢性肝疾患を基礎疾患としてもつ肝細胞癌患者において、肝機能からみて肝切除の適応外となったり、術式の制約を受けることも少なくない。従って、合併症、手術死亡の少なくなった現在でも、安全に肝切除の行える工夫及び術後の虚血再灌流障害や肝不全を予防する試みは必要である。更に慢性肝疾患を背景に持つ肝細胞癌患者は、治癒切除を施行しえても高率に再発を認めるのが現状で、残肝の再発には、再切除、局所療法、肝動脈塞栓療法、肝動脈注入化学療法などの集学的治療で対処しているが、有効な全身化学療法剤は存在しないので、抗癌剤の感受性を増強させる工夫も必要といえる。

一方、アポトーシスは、発生の過程や正常組織におけるホメオスタシスの維持に重要な役割を果たしている。Bcl-2 ファミリーや caspase ファミリーの分子機構が明らかにされ、Fas を中心とした death signal を介した細胞死シグナル伝達カスケードの研究から DNA 断片化に至るアポトーシスの生化学的な機構が明らかにされてきた。肝疾患においてもウイルス性肝炎、アルコール性肝障害、胆汁鬱滞による肝障害、虚血再灌流障害、移植後の拒絶反応などアポトーシスの関与が明らかとなったが、治療への応用には至っていない。アポトーシスのシグナル伝達経路として TNF や Fas といった death signal やミトコンドリアを

介したアポトーシス実行シグナルへの変換の他に、第3の経路として虚血、低酸素、グルコース飢餓などの小胞体ストレスによるアポトーシスシグナルが注目されている。

小胞体は様々な物理化学的ストレスが小胞体内腔タンパク質の折り畳み異常という分子構造変化へと変換されることを利用して、ストレスを感知するオルガネラとしての働きを持つ。小胞体ストレスに対して細胞は unfolded protein response (UPR) 並びに endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD) と呼ばれる小胞体特異的なストレス応答機構によって異常タンパク質蓄積による小胞体の破綻を回避しようとする。危機管理機構としての UPR や ERAD が抗しきれないような強いストレスは、いまだ未解明の分子機構を介して細胞内シグナル伝達へと受け渡され、最終的に個体の危機管理機構としてのアポトーシスを誘導する。アルツハイマー病や脳虚血でみられる神経細胞死が小胞体を起源とする細胞死であるという報告が最近散見されるが、肝細胞更には様々な肝疾患において小胞体ストレスによるアポトーシスについての報告は未だない。

肝臓外科において出血のコントロールのために肝流入血管の遮断が必要なことが多いことから、肝切除に伴い残肝は虚血、低酸素といった小胞体ストレスにさらされることが予想される。また、閉塞性黄疸に伴う肝障害に Fas 及びミトコンドリアを介したアポトーシスが関与していることが明らかにされているが、上記のアポトーシス経路を遮断しても肝障害は完全に抑制できないことから第3のアポトーシス経路である小胞体ストレスが関与している可能性がある。従って小胞体ストレスに伴うアポトーシスを制御することにより虚血再灌流障害及び閉塞性黄疸に伴う肝障害を抑制するという新しい戦略が、高度進行肝癌に対する肝切除の適応拡大に応用されうると考えた。

更に肝癌の化学療法剤耐性にはアポトーシス抵抗性が関与しているが、小胞

体ストレスからみた耐性克服の試みは未だ報告されていない。抗癌剤の感受性増強のためには小胞体ストレスに対する unfolded protein response (UPR) を抑制し、異常タンパク質の蓄積を制御しアポトーシスを誘導するという新しい抗癌剤耐性克服の可能性がある。

以上、小胞体ストレスに着目することより肝癌の新しい集学的治療の確立を目指し、行ってきた研究の成果をここに報告する。

研究組織

研究代表者 波多野 悦朗 (京都大学医学研究科助手)

研究分担者 猪飼 伊和夫 (京都大学医学研究科講師)

研究協力者 新田 隆士 (ノースカロライナ大学研究員)

原田 信子 (京都大学医学研究科大学院生)

小泉 直樹 (京都大学医学研究科大学院生)

多田 正晴 (京都大学医学研究科医員)

交付決定額 (配分額)

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合 計
平成15年度	1,600	0	1,600
平成16年度	1,800	0	1,800
総 計	3,400	0	3,400

研究発表

学会誌等

英文

1. Schwabe RF, C. A. Bradham, T. Uehara, E. Hatano, B. L. Bennett, R. Schoonhoven, D. A. Brenner. c-Jun-N-terminal kinase drives cyclin D1 expression and proliferation during liver regeneration. *Hepatology* 37 (4):824-32, 2003
2. Hatano E., I. Ikai, M. Shimizu, Y. Maetani, Y. Konda, T. Chiba, H. Terajima, N. Yamamoto, Y. Yamamoto, Y. Shimahara, and Y. Yamaoka. Resection of Hepatocellular Carcinoma with Duodenal Invasion: Report of a Case. *Hepato-Gastroenterology* 50 (52):1034-1036, 2003
3. Nitta T., X. Xundi M, E. Hatano, N. Yamamoto, T. Uehara, M. Yoshida, N. Harada, K. Honda, A. Tanaka, D. Sosnowski, B. Chance, and Y. Yamaoka. Myoglobin Gene Expression Attenuates Hepatic Ischemia Reperfusion Injury *J Surg Res* 110 (2):322-331, 2003
4. Ikai I, Y. Yamamoto, N. Yamamoto, H. Terajima, E. Hatano, Y. Shimahara, and Y. Yamaoka. Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma invading major portal and/or hepatic veins. *Surg Oncol Clin NAm.* 12(1):65-75, 2003
5. Harada N, Y. Iimuro, T. Nitta, M. Yoshida, H. Uchinami, T. Nishio, E. Hatano, N. Yamamoto, Y. Yamamoto, and Y. Yamaoka. Inactivation of the small GTPase Rac1 protects the liver from ischemia/reperfusion injury in the rat. *Surgery* 134 (3):480-491, 2003
6. Shibata T, Y. Yamamoto, N. Yamamoto, Y. Maetani, T. Shibata, I. Ikai, H. Terajima, E. Hatano, T. Kubo, K. Itoh, and M. Hiraoka. Cholangitis and liver abscess after percutaneous ablation therapy for liver tumors: incidence and risk factors. *J Vasc*

Interv Radiol 14 (12):1535-1542, 2003

7. Taura K, Y. Yamamoto, A. Nakajima, K. Hata, H. Uchinami, K. Yonezawa, E. Hatano, N. Nishino, and Y. Yamaoka. Impact of novel histone deacetylase inhibitors, CHAP31 and FR901228 (FK228), on adenovirus-mediated transgene expression. *J Gene Med* 6 (5):526-536, 2004
8. Black D, M. A. Bird, M. Hayden, L. W. Schrum, P. Lange, C. Samson, E. Hatano, R. A. Rippe, D. A. Brenner, and K. E. Behrns. TNF α -induced hepatocyte apoptosis is associated with alterations of the cell cycle and decreased stem loop binding protein. *Surgery* 135 (6):619-628, 2004
9. Terajima H, I. Ikai, E. Hatano, T. Uesugi, Y. Yamamoto, Y. Shimahara, and Y. Yamaoka. Effectiveness of Endoscopic Nasobiliary drainage for postoperative bile leakage after hepatic resection. *World J Surg* 28 (8):782-786, 2004.
10. Harada N, E. Hatano, N. Koizumi, T. Nitta, M. Yoshida, N. Yamamoto, D. A. Brenner, and Y. Yamaoka. Akt activation protects rat liver from ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 121 (2):159-170, 2004.
11. Hatano E, A. Tanaka, A. Kanazawa, S. Tsuyuki, S. Tsunekawa, S. Iwata, R. Takahashi, B. Chance, and Y. Yamaoka. Inhibition of tumor necrosis factor-induced apoptosis in transgenic mouse liver expressing creatine kinase. *Liver Int* 24 (4):384-393, 2004.
12. Koizumi N, Hatano E, Nitta T, Tada M, Harada N, Taura K, Ikai I, Shimahara Y. Blocking of PI3K/Akt pathway enhances apoptosis induced by SN-38, an active form of CPT-11, in human hepatoma cells. *Int J Oncol*. May; 26 (5):1301-6, 2005.
13. Suetsugu H, Y. Iimuro, T. Uehara, T. Nishio, N. Harada, M. Yoshida, E. Hatano, G. Son, J. Fujimoto, and Y. Yamaoka. Nuclear factor κ B inactivation in the rat liver ameliorates short

term total warm ischaemia/reperfusion injury. *Gut* 54 (6):835-842, 2005.

14. Shiotani T, S. Yamanokuchi, E. Hatano, and I. Ikai. Relocation of truncated Bid plays an important role in suppression of tumor necrosis factor α induced apoptosis in hepatocytes isolated from transgenic mouse. *J Surg Res in press*

和文

1. 波多野悦朗、山岡義生 進行肝癌の外科的治療の進歩 日本消化器病学会雑誌 第100
巻第4号 414-420, 2003
2. 波多野悦朗、猪飼伊和夫 肝癌に対する肝動注などの化学療法レジメン 臨床外科 第
58巻8号 1065-1069, 2003
3. 寺嶋宏明、猪飼伊和夫、波多野悦朗、寫原康行、山岡義生 肝細胞癌に対する定型的肝
切除術 外科治療 第89巻2号 168-175, 2003
4. 波多野悦朗、猪飼伊和夫、上杉毅彦、藤井英明、長谷川傑、寫原康行 JIS Score と自
験例の成績：切除 肝胆膵 第48巻1号 35-40, 2004
5. 猪飼伊和夫、藤井英明、上杉毅彦、波多野悦朗、寫原康行 肝細胞癌に対する外科切除
臨床外科 第59巻3号 303-307, 2004
6. 猪飼伊和夫、新田隆士、田浦康二郎、藤井英明、上杉毅彦、波多野悦朗、寫原康行 肝
癌—今、わかっていること、わかっていないこと、外科治療 カレントセラピー 第
22巻5号 75-78, 2004
7. 猪飼伊和夫、田浦康二郎、藤井英明、上杉毅彦、波多野悦朗、寫原康行 III. 血管合併
切除の長期予後と予後からみた手術適応 2. 肝静脈・下大静脈腫瘍栓合併肝細胞癌
外科 第66巻第6号 671-674, 2004
8. 玉置信行、波多野悦朗、寫原康行、前谷洋爾、中嶋安彬、猪飼伊和夫 肝静脈下大静脈
浸潤 肝胆膵 第49巻第5号 761-763, 2004
9. 波多野悦朗、大江正士郎、塩谷智裕、田浦康二郎、藤井英明、猪飼伊和夫、寫原康行 肝
癌術後化学療法とクリニカルパス 外科治療 第92巻増刊号 353-361, 2004
10. 祝迫恵子、波多野悦朗、田浦康二郎、藤井英明、猪飼伊和夫、寫原康行 胆道癌 腫
瘍マーカー 臨床消化器内科 第20巻第7号 101-107, 2005

発表

国内学会

1. 第39回日本肝臓学会総会 2003年5月22日 福岡 肝癌細胞株での抗癌剤 camptothecin への耐性における NF- κ B の役割 小泉直樹、波多野悦朗、原田信子、新田隆士、山本成尚、山岡義生
2. 第103回日本外科学会定期学術集会 2003年6月6日 札幌 肝切除後胆汁漏の検討 波多野悦朗、寺嶋宏明、山本成尚、山本雄造、猪飼伊和夫、瀧原康行、山岡義生
3. 第103回日本外科学会定期学術集会 2003年6月4日 札幌 肝虚血再灌流障害における活性化 Akt によるアポトーシス抑制効果 原田信子、波多野悦朗、新田隆士、小泉直樹、山本成尚、山岡義生
4. 第103回日本外科学会定期学術集会 2003年6月6日 札幌 肝癌細胞株に対する抗癌剤耐性における NF- κ B の役割 小泉直樹、波多野悦朗、原田信子、新田隆士、山本成尚、山岡義生
5. 第7回日本肝臓学会総会 2003年10月16日 大阪 Kupffer 細胞特異的 in vivo 遺伝子導入法の開発 吉田真規、山本成尚、上原徹也、寺尾隆太、新田隆士、原田信子、波多野悦朗、飯室勇二、山岡義生
6. 第104回日本外科学会定期学術集会 2004年4月8日 大阪 肝細胞癌切除後予後予測における FDG-PET の意義 波多野悦朗、猪飼伊和夫、東達也、手良向聡、鳥塚達郎、佐賀恒夫、上杉毅彦、瀧原康行
7. 第90回日本消化器病学会総会 2004年4月22日 仙台 原発性肝癌における FDG-PET の有用性 波多野悦朗、猪飼伊和夫、東達也、手良向聡、鳥塚達郎、佐賀恒夫、上杉毅彦、瀧原康行
8. 第8回日本肝臓学会大会シンポジウム 2004年10月21日 福岡 NASH に伴

う肝癌切除症例の検討 波多野悦朗、猪飼伊和夫、畠原康行

9. 第42回日本癌治療学会シンポジウム 2004年10月27日 京都 高度門脈腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌に対する集学的治療(肝切除プラス肝動注療法) 波多野悦朗、猪飼伊和夫、田浦康二郎、藤井英明、畠原康行
10. 第42回日本癌治療学会ビデオシンポジウム 2004年10月28日 京都 巨大肝細胞癌に対する anterior approach の有用性 波多野悦朗、玉置信行、田浦康二郎、藤井英明、猪飼伊和夫、畠原康行
11. 第105回日本外科学会定期学術集会 2005年5月13日 名古屋 肝細胞癌における肝切除と RFA の役割 波多野悦朗、猪飼伊和夫、瀬尾智、玉置信行、多田正晴、小泉直樹、田浦康二郎、藤井英明、畠原康行
12. 第105回日本外科学会定期学術集会 2005年5月12日 名古屋 肝細胞癌における FDG-PET の有用性 瀬尾智、波多野悦朗、東達也、田浦康二郎、藤井英明、猪飼伊和夫、畠原康行
13. 第105回日本外科学会定期学術集会 2005年5月12日 名古屋 肝細胞癌根治術後の早期再発予防における末梢血中 soluble form of FasL (sFasL) 測定の有用性 小泉直樹、波多野悦朗、瀬尾智、玉置信行、多田正晴、田浦康二郎、猪飼伊和夫、畠原康行

国際学会

1. Naoki Koizumi, Etsuro Hatano, Takashi Nitta, Nobuko Harada, Naritaka Yamamoto, Yoshio Yamaoka: HCC Chemo-resistance to Camptothecin Is through NF- κ B-independent pathway. DDW, Orland, USA, May 20 2003
2. Etsuro Hatano, Iwao Ikai, Tatsuya Higashi, Satoshi Teramukai, Tatsuo Torizuka, Tsuneo Saga, Kojiro Taura, Hideaki Fujii, Yasuyuki Shimahara 18-FDG PET as factor in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma. AASLD, Boston, USA, Oct 30 2004
3. Naoki Koizumi, Etsuro Hatano, Satoru Seo, Nobuyuki Tamaki, Masaharu Tada, Kojiro Taura, Iwao Ikai, Shimahara Yasuyuki Usefulness of serum soluble form of Fas ligand level in hepatocellular carcinoma patients as a novel predictor for postoperative recurrence. DDW, Chicago, USA, May 16 2005
4. Satoru Seo, Etsuro Hatano, Kojiro Taura, Naoki Koizumi, Masaharu Tada, Nobuyuki Tamaki, Keiko Iwaisako, Iwao Ikai, Yasuyuki Shimahara P-glycoprotein and FDG-PET predict tumor differentiation and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma. DDW, Chicago, USA, May 16 2005

マウス肝虚血再灌流障害及び閉塞性黄疸に伴う肝障害における小胞体ストレスとアポトーシスの関与

京都大学医学研究科消化器外科

多田正晴、波多野悦朗、新田隆士、田浦康二郎、猪飼伊和夫、鳶原康行

背景

肝虚血再灌流後 50-70%の内皮細胞及び 40-60%の肝細胞がアポトーシスに陥るという報告より再灌流後のアポトーシスが肝虚血再灌流障害に重要な役割を果たしていると考えられてきた。Caspase inhibitor による肝虚血再灌流障害の抑制実験 (Cursio et al. FASEB J, 1999), Bcl-2 遺伝子導入による肝虚血再灌流障害の抑制実験 (Bilbao et al. Ann Surg, 1999) は、この考えを支持するものである。しかしながら、アポトーシスの判定基準を厳しくすれば再灌流後のアポトーシス出現頻度は、肝細胞 0.7%, 内皮細胞 1.5%とわずかしこ認められないという報告もあり (Gujral et al. Hepatology, 2001)。このわずかなアポトーシスの肝虚血再灌流障害における意義は、依然 controversial である。

また、胆管結さつモデルに伴う肝障害には、Fas による肝細胞アポトーシスが関与していることが明らかにされた (Gastroenterology, 117, 1999)。また、胆管結さつモデルにおける NF- κ B の活性化が肝障害を抑制し、胆汁酸により活性化された PI3K が Fas によるアポトーシスを抑制することが報告されている。

目的

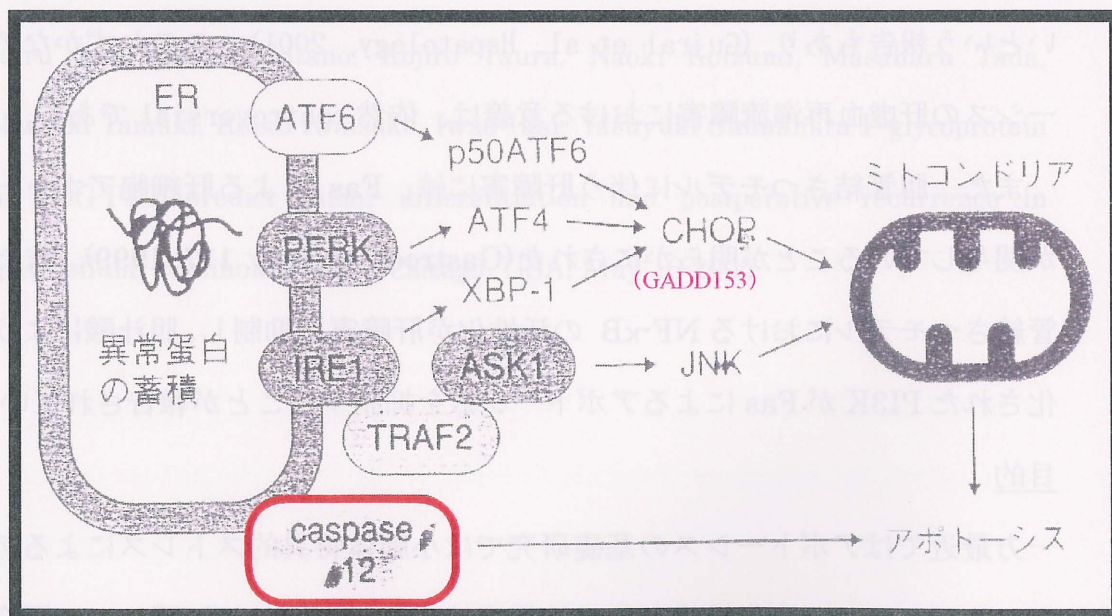
一方最近ではアポトーシスの基礎研究では小胞体特異的ストレスによるアポトーシスシグナルの発生機構とその神経変性疾患への関わりについての研究の進歩が著しい。本研究は肝臓外科において直面する肝虚血再灌流障害と閉塞性黄疸に伴う肝障害での小胞体ストレスとアポトーシスの関与を明らかにすることを目的とする。

方法と結果

各種ストレスにより小胞体に異常タンパクが蓄積されると、ATF6、PERK、IRE1 といった小胞体膜上のタンパクが活性化され、CHOP (GADD153) や JNK 回路さらにミトコンドリアを介してアポトーシスが起こるといわれている。また、これらの経路以外にも小胞体膜上の caspase-12 を介したアポトーシス経路の存在も知られている。(図1)

GRP78, GFP 94 などの分子シャペロンや GADD153 は小胞体のストレスマーカーとして知られていることよりこれらの mRNA、タンパクレベルでの発現変化を検討した。更に小胞体ストレスによるアポトーシスの実行因子として caspase-12 の mRNA, procaspase-12 のタンパクレベルを検討した。

図1 小胞体ストレスに伴うアポトーシス経路



1. 肝癌細胞株における小胞体ストレスに伴うアポトーシス

これまで肝細胞、肝癌細胞株を用いて小胞体ストレスに伴うアポトーシスを確認した報告は殆どないことから、まず肝癌細胞株である HuH7 を用いて以下の実験を行った。HuH7 に小胞体ストレスを誘導する thapsigargin (Ca-ATPase 阻害) を 2, 5 μM 添加して 24 時間後に細胞を回収した。小胞体ストレスマーカーである GRP78/94 および procaspase-12 の Western blotting によると、GRP78 の発現増強と procaspase-12 の cleavage を認めた (図 2)。さらに位相差顕微鏡によるアポトーシスによる細胞死と DNA ladder を確認した (図 3、図 4)。以上より、肝癌細胞株において thapsigargin は小胞体ストレスとアポトーシスを誘導することが確認できた。

図 2 TG 0 2 5 μM

GRP78

GRP94

pro-caspase12

図 3

0 μM TG:24h

2 μM TG:24h

5 μM TG:24h

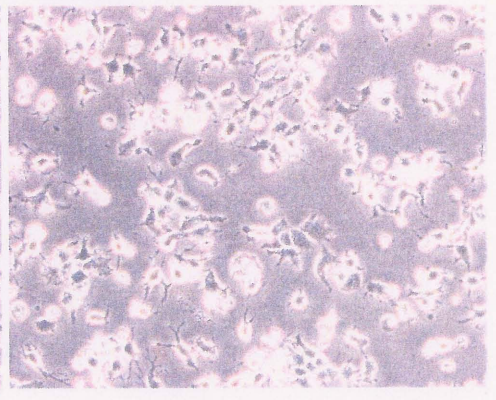
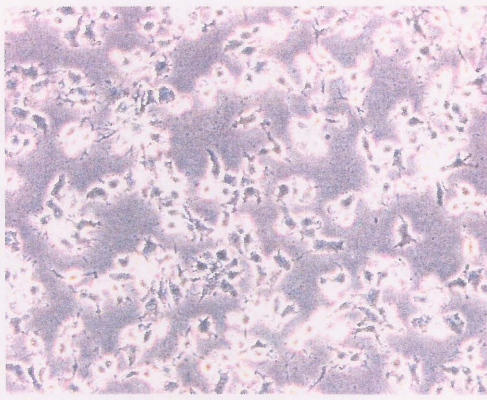
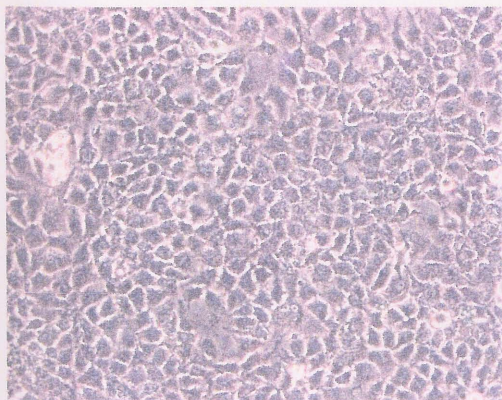
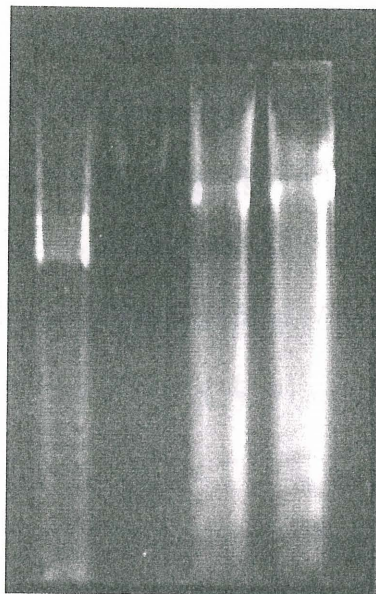


図4 DNA ladder 24 hours after TG treatment

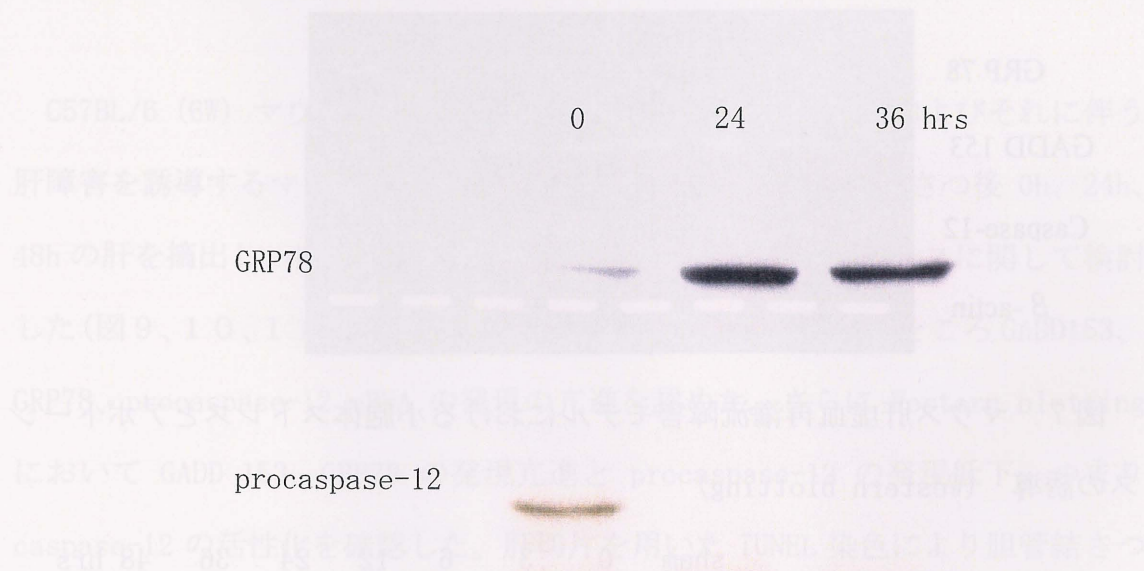
TG 0 2 5 (μ M)



3. マウス肝臓における小胞体ストレスに伴うアポトーシス

C57BL/6 (6W) マウスにおいて pyrazole (100mg/kg) により小胞体ストレスを誘導した (toxicology, 2003:W. Gilomre)。pyrazole の腹腔内投与後 24h および 36h の小胞体ストレスマーカーの発現および caspase-12 の活性化の検討を western blotting にて施行した (図5)。GRP78 の発現増強と caspase-12 の活性化を認め、マウス肝臓において pyrazole は小胞体ストレスとアポトーシスを誘導することが確認できた。

図5 pyrazole による小胞体ストレスとアポトーシスの誘導



4. マウス肝虚血再灌流障害モデルにおける小胞体ストレスに伴うアポトーシスの検討

C57BL/6 (6W) マウスにおいて全肝 70% の 90 分間の阻血後再灌流するマウス肝虚血再灌流障害モデルを作成した。再灌流後 0h、3h、6h、12h、24h、36h、48h の阻血葉、非阻血葉を摘出し、小胞体ストレスおよびそれに伴うアポトーシスに関して検討した (図 6、7、8)。阻血葉より mRNA を抽出し RT-PCR を行ったところ GADD153 の発現ののち GRFP78 の発現増強が見られた。更に caspase-12 mRNA の発現亢進を認めた。阻血葉を用いた Western blotting において GADD 153 の発現亢進と procaspase-12 の発現低下、つまり caspase-12 の活性化を確認した。肝切片を用いた TUNEL 染色により再灌流後 6h 24h において TUNEL 陽性細胞を認めた。以上よりマウス肝虚血再灌流障害モデルにおいても小胞体ストレスとアポトーシスが誘導されていることが示された。

図 6 マウス肝虚血再灌流障害モデルにおける小胞体ストレスとアポトーシスの誘導 (RT-PCR)



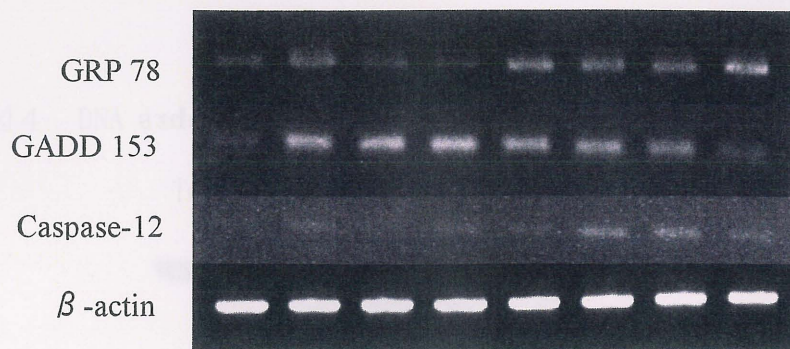


図7 マウス肝虚血再灌流障害モデルにおける小胞体ストレスとアポトーシスの誘導 (Western blotting)

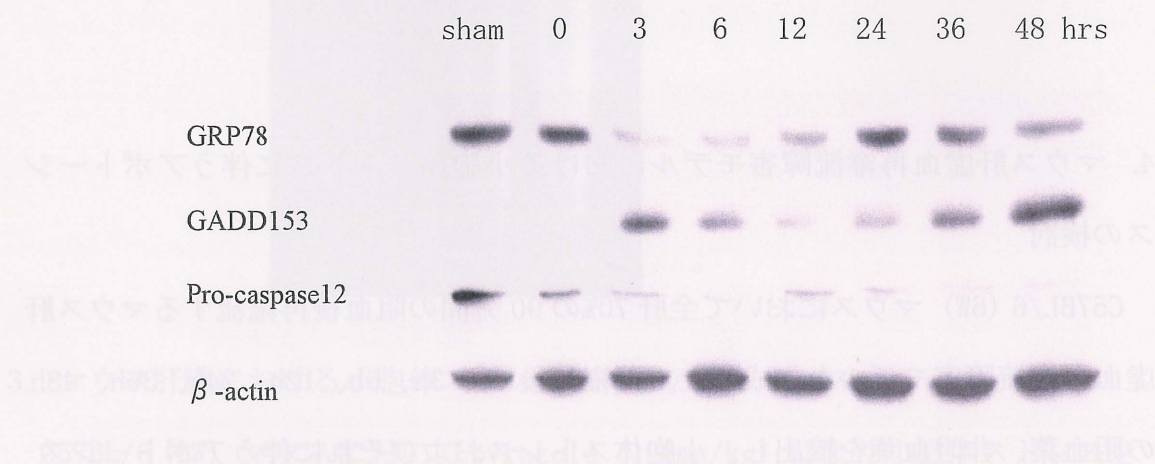
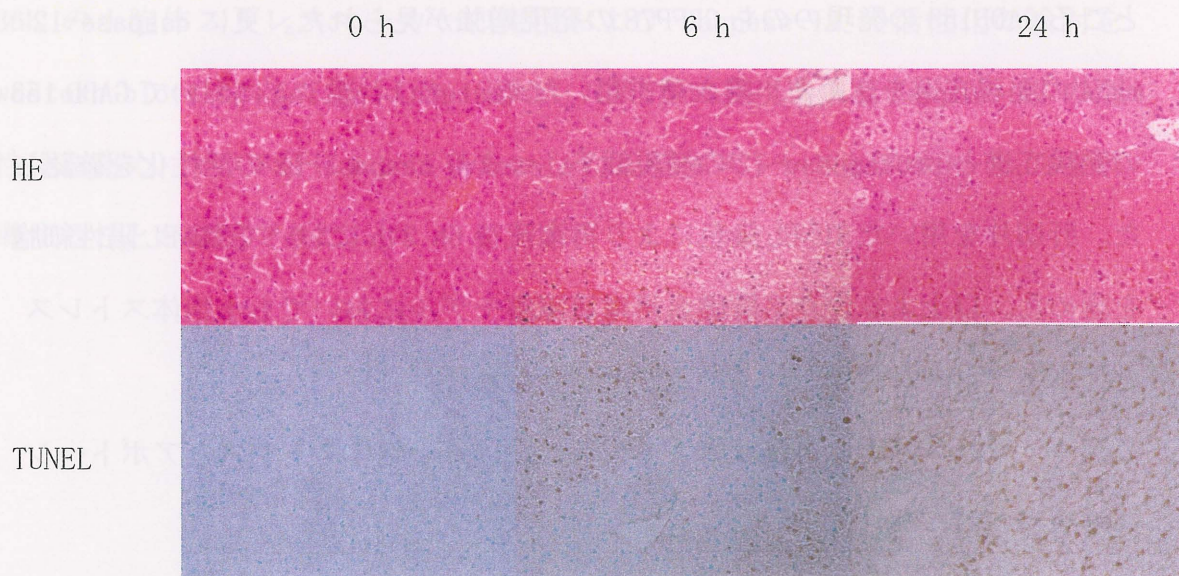


図8 マウス肝虚血再灌流障害モデルにおけるアポトーシス (TUNEL 染色)



5. マウス胆管結さつモデルにおける小胞体ストレスに伴うアポトーシスの検討

C57BL/6 (6W) マウスにおいて総胆管を結さつし閉塞性黄疸およびそれに伴う肝障害を誘導するマウス胆管結さつモデルを作成した。胆管結さつ後 0h、24h、48h の肝を摘出し、小胞体ストレスおよびそれに伴うアポトーシスに関して検討した(図 9、10、11)。肝より mRNA を抽出し RT-PCR を行ったところ GADD153、GRP78、procaspase-12 mRNA の発現の亢進を認めた。さらに Western blotting において GADD 153、GRP78 の発現亢進と procaspase-12 の発現低下、つまり caspase-12 の活性化を確認した。肝切片を用いた TUNEL 染色により胆管結さつ後 24h、48h において TUNEL 陽性細胞を認めた。以上よりマウス胆管結さつモデルにおいても小胞体ストレスとアポトーシスが誘導されていることが示された。

図 9 マウス胆管結さつモデルにおける小胞体ストレスとアポトーシスの誘導 (RT-PCR)

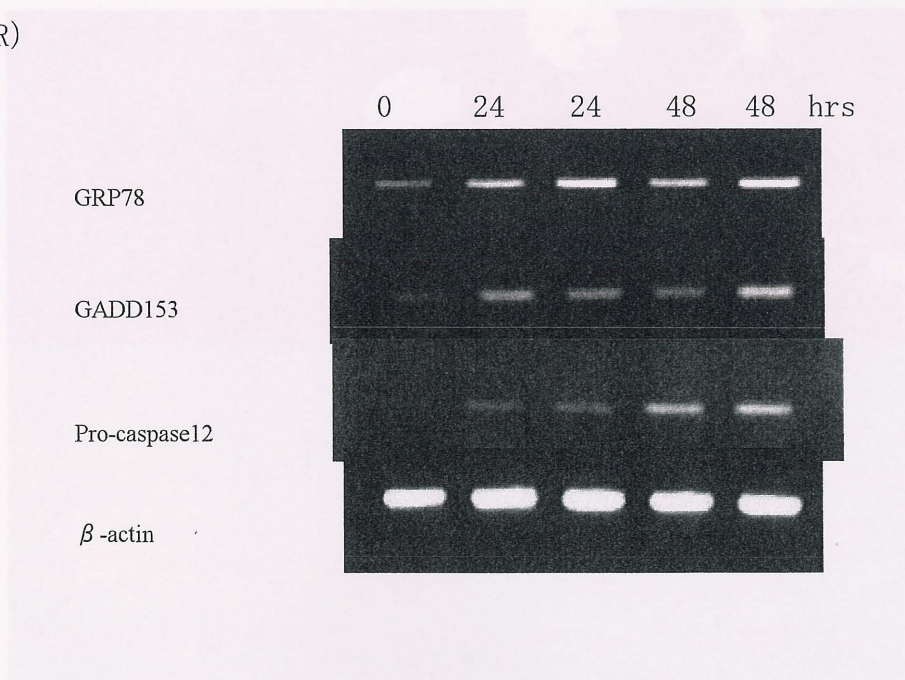


図 10 マウス胆管結さつモデルにおける小胞体ストレスとアポトーシスの誘導 (Western blotting)

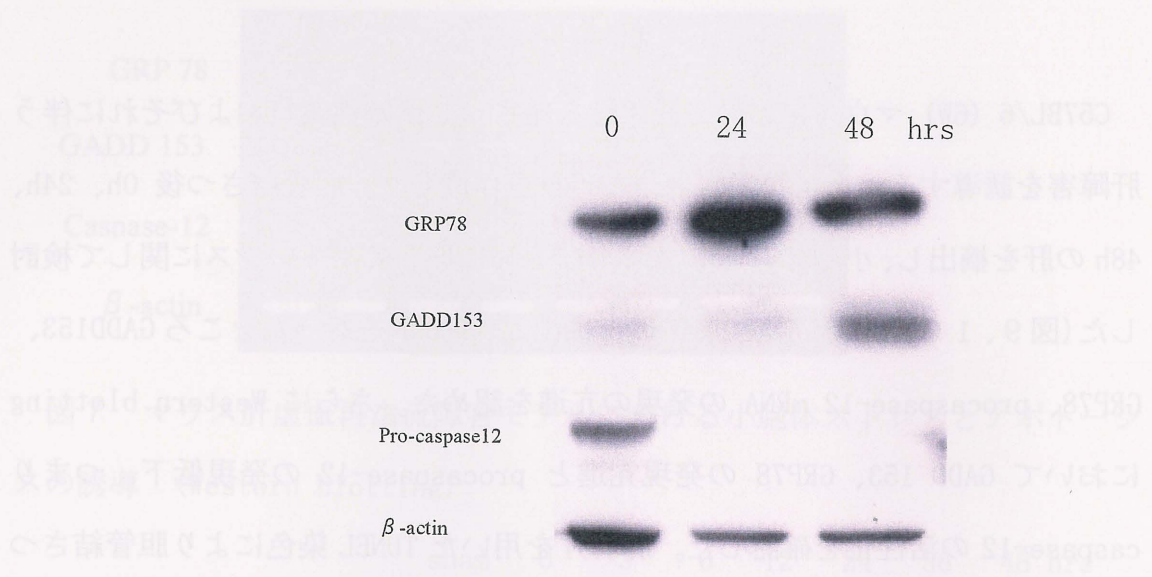
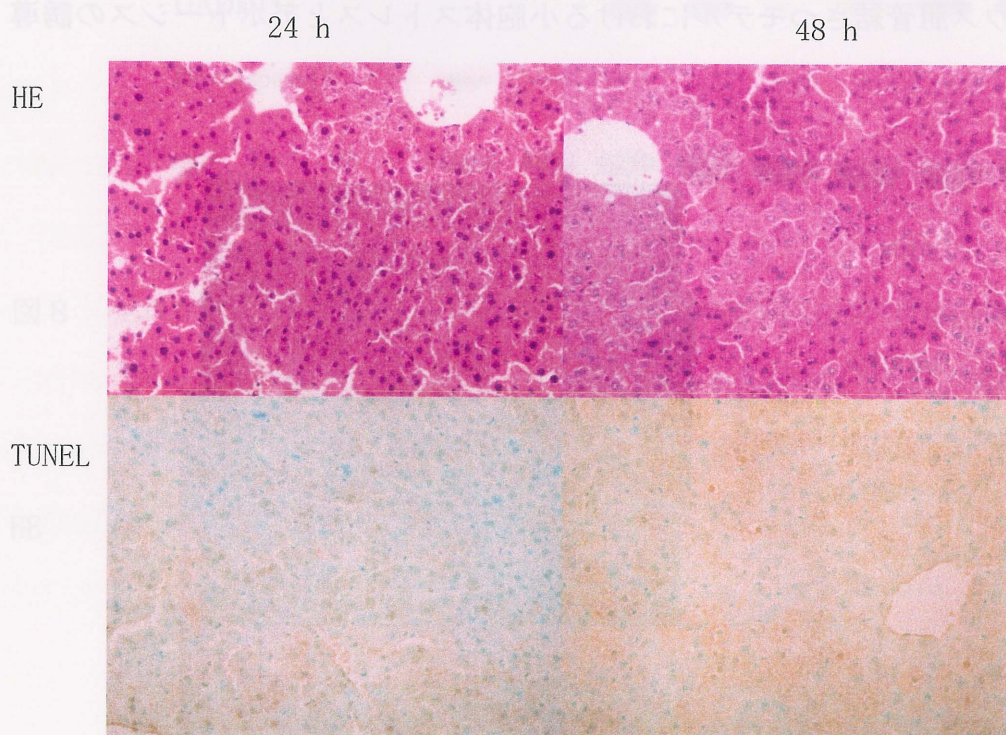


図 1 1 マウス胆管結さつモデルにおけるアポトーシス (TUNEL 染色)



考察

上記の結果よりマウス肝虚血再灌流障害および胆管結さつに伴う肝障害において小胞体ストレスが誘導されることをはじめて示した。また、肝障害には

caspase-12 の活性化とアポトーシスを伴うことを示した。しかしながら、小胞体ストレスに伴うアポトーシスがどの程度肝障害に関与しているかは現時点では不明である。現在 GADD153 ノックアウトマウスを用いた検討を始めており、GADD153 ノックアウトマウスで肝障害が軽減しておれば小胞体ストレスによるアポトーシスの関与は大きいといえる。臨床的にはこれらの小胞体ストレスによるアポトーシスシグナル伝達経路を遮断する阻害剤が有用となる可能性がある。