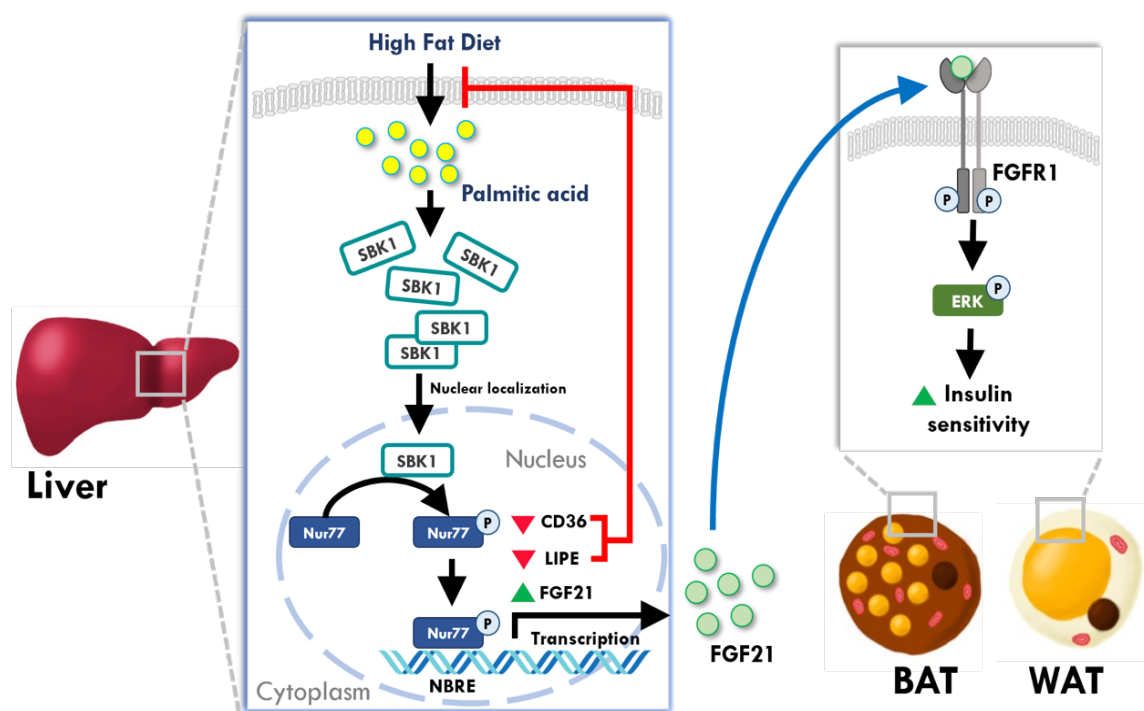


新聞稿

即時發放

港大生物學家發現可減輕脂肪肝病徵的新型蛋白 為非酒精性脂肪肝病提出新療法

2022 年 4 月 14 日



圖一：團隊首次發現 SBK1 蛋白可以調控肝臟中的脂質代謝。

圖片提供：陳心玄女士及 Palak AHUJA 博士

是項研究中的三個關鍵字：

SBK1 蛋白 - 調控肝臟中的脂質蓄積。

Nur77 轉錄因子 - 增加其活性後，可控制一系列脂肪代謝基因的表達。

FGF21 代謝激素 - 是肝臟與其他器官之間的溝通橋樑，其工作是協調整體代謝反應。

非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)，俗稱脂肪肝，是一種在肥胖人士中常見的健康問題。肝臟累積過多脂肪會引致如糖尿病、高血壓和肝癌等嚴重疾病。近日，由香港大學（港大）理學院生物科學學院助理教授陳志斌博士領導的研究團隊發現了一種肝臟蛋白可避免過多脂肪囤積以減低染病風險。該研究結果剛於著名學術期刊《肝病學》 (*Hepatology*)發表。

肝臟是協調人體葡萄糖和脂肪代謝的重要器官。如果肝臟中的脂肪代謝受到如肥胖等因素破壞，便有可能引發高血糖和高血脂症，最終可能導致糖尿病和肝癌等疾病。據估計，從 2015 年到 2030 年間，全球 NAFLD 患者的人數將由八千三百萬增加至一億，情況令人擔憂。雖然大量的研究已證實肝臟積聚過多脂肪會對健康造成嚴重後果，但對於肝臟防禦高脂肪的機制，則一直未有答案。

為了回答這個問題，陳博士的團隊對比了正常小鼠和「高脂飲食誘導肥胖小鼠」的肝臟基因，發現在肥胖小鼠的肝臟中會產生較多的「SH3 結構域結合激酶(SBK1)」的蛋白。SBK1 是一種在 2001 年首次被發現的蛋白激酶，惟沒有後續研究以確定其功能。在是次研究中，陳博士的團隊首次發現脂肪酸積累可以增加小鼠肝臟細胞中的 SBK1 蛋白數量。

陳博士的團隊開發了一種稱為「肝臟特異性 SBK1 敲除 (LSKO)」的基因改造小鼠。即通過基因改造的方法剔除小鼠肝臟中的 SBK1 基因。他們觀察到進行高脂飲食的 LSKO 小鼠的肝臟有更高的脂脂肪含量和更嚴重的纖維化病變。此外，LSKO 小鼠的肝臟釋出過量肝葡萄糖、引致高血糖水平和降低胰島素的敏感性，顯示了高脂飲食會在 LSKO 小鼠中引發更嚴重的糖尿病。

除了進行動物研究，陳博士的團隊還利用培植細胞模組來解開 SBK1 控制肝臟脂肪代謝的機制。他們發現 SBK1 蛋白會磷酸化一種名為 Nur77 的轉錄因子來增加其活性，進而控制一系列脂肪代謝基因的表達。如果肝細胞中的 SBK1 蛋白數量減少，肝細胞便會吸收過多的脂肪酸，並導致脂質積累，從而干擾胰島素信號傳導。陳博士的團隊更發現當肝臟培植

細胞和 LSKO 小鼠中的 SBK1 蛋白被消除時，亦會減少另一種代謝激素「成纖維細胞生長因子 21 (FGF21)」的基因表達。由於 FGF21 代謝激素是肝臟與其他器官(如白色脂肪組織)之間的溝通橋樑，其工作是協調整體代謝反應，因此在缺乏足夠 FGF21 代謝激素之下，LSKO 小鼠的肝臟與其他器官之間的交流會受到嚴重阻礙，導致其他組織中出現胰島素抵抗等病徵。

為了將研究發現擴展到應用層面，研究小組進一步測試了操縱肝臟中的 SBK1 蛋白之活性對脂肪肝病的治療作用。通過腺病毒介導基因傳遞技術，他們發現增加「高果糖飲食誘導的脂肪肝小鼠」肝臟裏的 SBK1 蛋白含量，可以有效減少肝臟脂肪數量，並緩解由高脂肪引起的肝臟發炎、高血脂和高血糖等病徵。

「研究結果清楚地表明 SBK1 蛋白在脂肪代謝中的作用一直被忽視。」陳博士說。「當發現增加 SBK1 蛋白的活性，可以有效緩解脂肪肝所引起的健康問題，我們都感到非常興奮。但是，我們仍然須要進行更多的研究來了解 SBK1 蛋白的其他功能，以為將來開發 SBK1 蛋白激活劑來治療脂肪肝病打好基礎。」陳博士進一步補充道。

這項研究由香港研究資助局、健康與醫學研究基金和香港大學基礎研究種子基金共同資助。

關於 SBK1 如何保護肝臟的三個主要發現：

- 脂肪酸蓄積會在小鼠肝臟中誘導產生 SBK1 蛋白，以調控肝臟中的脂質蓄積和纖維化。
- SBK1 蛋白會磷酸化並增強肝細胞中 Nur77 轉錄因子的活性，從而控制脂質代謝基因的表達。如果 SBK1 的活性受到抑制，Nur77 控制的基因表達就會受到干擾，導致更多的脂肪酸攝取和脂質積累。
- 肝細胞如缺乏 SBK1 蛋白會減少製造代謝激素成纖維細胞生長因子 21(FGF21)，從而損害肝臟與其他器官之間的通訊，導致其他組織產生胰島素抵抗。

關於研究團隊

此項目由港大生物科學學院陳志斌博士領導的國際科學團隊進行，成員包括港大李嘉誠醫學院生物醫學學院李志偉博士；香港理工大學健康科技及資訊學系鄭競業博士、美國喬治亞州立大學分子和轉化醫學中心劉知學博士、澳門大學健康科學學院李子安博士、中國科學院昆明動物研究所焦保衛教授及北京協和醫學院藥物研究所楊秀穎博士等。

研究工作主要由港大生物科學學院的 Palak AHUJA 博士、畢昕懌（博士研究生）、吳鎮輝博士、彭栢盛（博士研究生）、杭妙佳（博士研究生）、姚婕妤（博士研究生）、陳穎旋博士和港大李嘉誠醫學院生物醫學科學學院謝翠玲博士完成。

有關研究論文請參看以下連結：

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.32501>

有關陳志斌博士的工作和他的研究團隊：<https://cbchan.wixsite.com/cbchanlab>

圖片下載：<https://www.scifac.hku.hk/press>

傳媒如有查詢，請聯絡港大理學院外務主任杜之樺（電話：3917-4948；電郵：caseyto@hku.hk）或助理傳訊總監陳詩迪（電話：3917-5286；電郵：cindycst@hku.hk）。