

平成 2 1 年 3 月 3 1 日現在

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2006～2010

課題番号：18109008

研究課題名（和文）

過栄養状態における肝臓機能の破綻と生活習慣病の研究

研究課題名（英文）

Disturbance of hepatic function and overnutrition-related diseases

研究代表者

金子 周一（KANEKO SHUICHI）

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：60185923

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：ゲノム，発現制御，肝臓，栄養，生活習慣病

1. 研究計画の概要

肝臓は、糖・タンパク・脂質の代謝や薬物および異物の解毒を専門とする巨大な臓器である。大量の物質を血液から取り込んで代謝し、全身の臓器に代謝物を供給する。

21 世紀の最大の課題である動脈硬化、糖尿病、癌、炎症といった栄養状態が関与する症候群に、肝臓の機能破綻が大きく関与している可能性がある。

本研究は、過栄養状態における肝臓の変化を明らかにすることによって新たな肝臓病の疾病概念を確立するとともに、肝臓機能の破綻によって生じる肝代謝異常の診断および治療法開発の基盤となるべき研究を行う。

2. 研究の進捗状況

(1)大規模で系統的な肝臓情報：

- ・関係する指針を遵守し、糖尿病・脂質異常症・肥満を有する症例における臨床情報と肝組織、血液の採取と解析を進めている。

- ・SAGE, DNA チップを用いた肝臓における包括的発現遺伝子解析は当初に予定した解析を終了した。

- ・2D-DIGE を用いた肝臓のプロテオーム解析を予定通り終了した。

- ・DNA チップを用いた血液における発現遺伝子情報の収集と解析を進めている。

- ・当初予定した病理解析を終了し、さら

に肝組織を収集している。

(2)破綻した肝臓機能の分析

- ・発現遺伝子情報から糖尿病を有する肝臓、および肥満が加わった肝臓の破綻状態を明らかにした。

- ・発現遺伝子情報および病理像から脂肪肝、脂肪性肝炎における代謝の破綻状態を明らかにした。

- ・動物モデルを用いて破綻をきたす機序を解析した。

(3)肝臓機能の破綻と生活習慣病との関連解析

- ・肝臓における病理、生化学検査、発現遺伝子変化と糖尿病およびインスリン抵抗性との関連を明らかにした。

- ・インスリン抵抗性を改善することによって生じる肝臓の変化を明らかにした。

- ・肝臓から産生される物質（ヘパトカイン）と糖尿病およびインスリン抵抗性との関連を明らかにしている。

- ・心筋梗塞時に肝臓から産生され、血液中に放出される物質を明らかにしている。

(4)診断の基盤研究

- ・再現性が高く、簡便に血液中の核酸を抽出し、測定する方法を確立した。

- ・健常者の発現遺伝子プロファイルを明らかにした。

- ・関係する指針を遵守し、糖尿病、慢性腎臓病、心筋梗塞、がん患者の肝臓情報、血液を収集した。

3. 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している。

(理由)

3年間における研究計画が達成されている。加えて、前向き試験、介入試験の臨床情報の収集を開始したこと、肝臓における時計遺伝子の発現、micro-RNAの発現といった新たな基本情報が得られた。画像診断の分野で当初よりも遅れている研究領域があるものの、当初の目的を超える研究の進展がみられる。このことから、予定以上の成果が見込まれる。

4. 今後の研究の推進方策

(1)過栄養による肝臓機能の破綻が、いかに糖尿病・脂質異常症および肥満など生活習慣病の発症に関与するか、その病因と病態を明らかにする。

明らかにしてきた糖尿病、脂質異常症、肥満を有する状態での肝臓発現遺伝子プロファイルが異なる集団の患者群、あるいは動物実験モデルにおいても認められかを検討する。糖尿病と脂質異常症など、複数の要因が認められる症例において、発現遺伝子情報を用いることによって、主たる病態を明らかに出来るかを検討する。

糖質、脂質の過剰摂取が及ぼす肝臓への影響、および、それによる肝障害機序を明らかにする。これまで行ってきた動物モデルの研究をさらにすすめ、遺伝子改変マウスを用いて障害に関与する遺伝子を明らかにする。代謝に関連する遺伝子変動を制御し、治療の標的となる、あるいは診断のマーカーとなる遺伝子の抽出を行う。候補とされている既報の遺伝子についてヒト材料における動態を明らかにする。

Selenoproteinの機能解析をさらにすすめ、インスリン抵抗性、動脈硬化への影響を明らかにする。測定系を開発し、臨床における意義を明確にする。他のヘパトカイン候補をスクリーニングし、その機能を明らかにする。

(2)肝臓の変化、脂肪肝が及ぼす全身への影響についてインスリン抵抗性、生活習慣病との関連、動脈硬化との関連を臨床的に明らかにする。食事、運動、薬物を含めた介入試験による変化を明らかにする。

(3)診断・治療法を確立するための基盤研究としてMRSを中心とした新規画像診断法の確立、新たなマーカーを用いた病理診断の開発、血液を対象に発現遺伝子解析による新しい診断法の開発をすすめる。薬物が及ぼす肝臓およびインスリン抵抗性への関与を明らかにする。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計61件)

T Takamura, H Misu, N Matsuzawa-Nagata, M Sakurai, T Ota, A Shimizu, S Kurita, Y Takeshita, H Ando, M Honda, S Kaneko. Obesity upregulates genes involved in oxidative phosphorylation in livers of diabetic patients. Obesity 16 (12): 2601-2609, 2008. 査読有

H Minagawa, T Yamashita, M Honda, Y Tabuse, K Kamijo, A Tsugita, and S Kaneko. Comparative analysis of proteome and transcriptome in human hepatocellular carcinoma using 2D-DIGE and SAGE. Protein J 27(7-8):409-419, 2008. 査読有

N Matsuzawa, T Takamura, S Kurita, H Misu, T Ota, H Ando, M Yokoyama, M Honda, Y Zen, Y Nakanuma, K Miyamoto, and S Kaneko. Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet. Hepatology 46(5):1392-1403, 2007. 査読有

H Misu, T Takamura, N Matsuzawa, A Shimizu, T Ota, M Sakurai, H Ando, K Arai, T Yamashita, M Honda, T Yamashita, and S Kaneko. Genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately upregulated with fasting hyperglycaemia in livers of patients with type 2 diabetes. Diabetologia 50(2):268-277, 2007. 査読有

T Ota, T Takamura, S Kurita, N Matsuzawa, Y Kita, M Uno, H Akahori, H Misu, M Sakurai, Y Zen, Y Nakanuma, and S Kaneko. Insulin resistance accelerates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 132(1):282-293, 2007. 査読有

[学会発表](計44件)

[図書](計2件)

[産業財産権]

出願状況(計1件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページアドレス

<http://www.m-kanazawa.jp>