

機関番号：32202

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20592094

研究課題名 (和文) 腸管機能障害で惹起される中心静脈栄養関連肝障害の肝細胞周期制御のメカニズムの解明

研究課題名 (英文) TPN administration lead to alteration of hepatocyte cell cycle and metabolic abnormalities in the mouse model with intestinal failure

## 研究代表者

田附 裕子 ( TAZUKE YUKO )

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号： 10397698

## 研究成果の概要 (和文)：

機能性消化管障害で惹起される中心静脈栄養 (TPN) 関連肝機能障害の肝細胞周期への影響に注目し、またかかる肝細胞周期の変化に伴う細胞増殖調節因子の発現の変化に注目し研究を行った結果、中心静脈栄養により惹起された肝障害では肝細胞周期制御にかかわる因子の発現の変化とともに細胞増殖調整因子 (PPARs) の発現の変化を認めた。アゴニストの投与 (チアゾリジン誘導体) により肝障害は改善した。また、脂肪製剤の投与の有無により、肝細胞における PPARs の発現には差がみられ、腸管機能障害時の肝細胞障害には、病理学的にも 2 種類のパターンがあることが判明した。しかし、特定の因子の決定には至らず、ノックアウトマウスを使用した実験には至らなかった。一方、脂肪製剤による代謝関連因子の発現に着目すると、アディポネクチン系の発現にも興味深い変化がみられることが分かり、腸管不全患者における長期中心静脈栄養の合併症である肝機能障害は、代謝面からのアプローチで分子生物学的にコントロールできる可能性があることが示唆された。

## 研究成果の概要 (英文)：

The aim of this study was to test the hypothesis that PN administration in the mouse models with intestinal failure would lead to alteration of hepatocyte cell cycle and metabolic abnormalities of glucose and lipids and subsequently lead to an altered abundance of adipocytokines and their related gene expression in a rat model. This study also investigated whether some or all of these PN-associated metabolic abnormalities are related to parenteral lipid administration. The study shows that PN led to specific alterations in the abundance of adipocytokines and PPARs. These changes give critical insight into many of the metabolic derangements in lipid metabolism, which patients may experience with PN.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1700,000	510,000	2210,000
2009年度	1200,000	360,000	1560,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
総計	3600,000	1080,000	4680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・小児外科学

キーワード：腸管機能障害、中心静脈栄養、肝機能障害、細胞周期

1. 研究開始当初の背景

2. 研究の目的

近年、中心静脈栄養依存性の短腸症候群や Hirschsprung 病・類縁疾患などの小児機能性消化管障害児において経験する重篤な肝機能障害を肝細胞周期の調整遺伝子発現の変化としてとらえ、特に PPARs などの細胞増殖調節遺伝子発現の変化に着目し、以下の項目を検討し、小児機能性消化管障害児において惹起される TPN 関連肝機能障害のメカニズムを細胞周期制御に注目し解明し、TPN の合併症をより安全な薬物治療などでコントロールすることを研究の目的とした。

3. 研究の方法

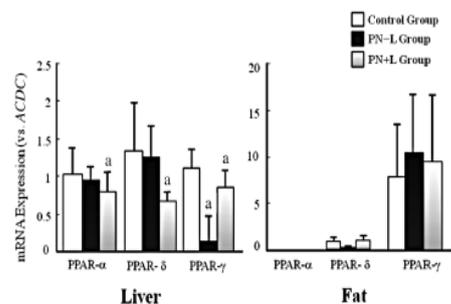
以下の 4 群を作成し、サンプル採取の上、種々の検討を行った。Control 群: 標準ラット飼料自由摂取および中心静脈ルートより生理食塩水を投与した群、FGID 群: 腸管大量切除後、標準ラット飼料自由摂取および中心静脈ルートより生理食塩水を投与した群、TPN 群: 中心静脈ルートより標準高カロリー輸液を投与した群、TPN + FGID 群: 腸管大量切除後、中心静脈ルートより標準高カロリー輸液を投与した群

検討項目は、肝細胞周期へ関与する因子とそれに伴う細胞増殖調節因子 (PPARs) の発現の変化、および、脂肪製剤による代謝関連因

子の発現に関与するアディポネクチン関連因子の発現に注目し研究を行った。

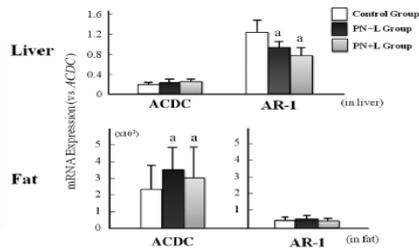
4. 研究成果

中心静脈栄養により惹起された肝障害は、腸管機能障害モデルで有意に発現した。かかるモデルの障害肝では有意に認めた肝細胞周期制御にかかわる因子の発現の変化とともに細胞増殖調整因子 (PPARs) の発現も変化した。また、アゴニストの投与 (チアゾリジン誘導体) により肝障害は改善した。また、脂肪製剤の投与の有無により、肝細胞における PPARs の発現には差がみられたことより、腸管機能障害時の肝細胞障害には、病理学的にも 2 種類のパターンがあることが判明した。また、この発現は、周辺の脂肪組織内の発現との興味ある相関を認めた。

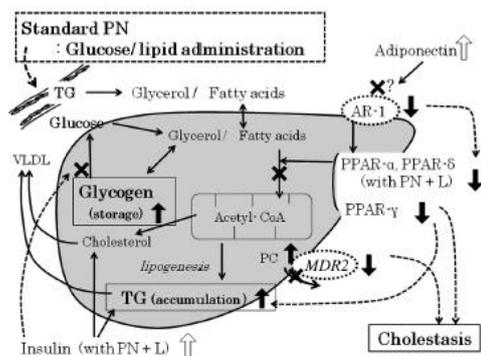


しかし、特定の因子の決定には至らず、ノックアウトマウスを使用した実験には至らなかった。

一方、脂肪製剤による代謝関連因子の発現に着目すると、アディポネクチン系の発現にも興味深い変化がみられることが判明した。



この肝機能障害の病態は、カロリー過剰や脂肪不可や MASH などの病態において生じている病態とは相違していた。



腸管不全患者における長期中心静脈栄養の合併症である肝機能障害は、代謝面からのアプローチで分子生物学的にコントロールできる可能性があると予測された。

## 5. 主な発表論文等

(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 2 件)

① Yuko Tazuke, Kosaku Maeda, Masafumi Wasa, Nose Satoko, Masahiro Fukuzawa, Protective mechanism of glutamine on the expression of proliferating cell nuclear antigen after cisplatin-induced intestinal

mucosal injury, Pediatric surgery international、査読有、27 巻、2011 年、151 - 158

② Yuko Tazuke, Daniel Teitelbaum, Masafumi Wasa, Masahiro Fukuzawa, Yasuhiko Iiboshi, Jiro Fujimoto. Tpn Administration Leads to Specific Alterations in the Expression of Adipocytokines and Ppars in a rat Model JPEN : Journal of Parenteral and Enteral Nutrition、査読有、35 巻 2011 年、329 - 336

[学会発表] (計 4 件)

① Yuko Tazuke, Kosaku Maeda, et al. The Protective Mechanism of Glutamine on the Expression of Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) after Cisplatin Induced Intestinal Mucosal Injury, The XXIII International Symposium of Paediatric Surgical Research, 2010 年、Tokyo

② 田附裕子, 和佐勝史, 福澤正洋, 飯干泰彦, 藤元治朗, Teitelbaum Daniel, 中心静脈栄養に関連したアディポサイトカイン発現の変化、日本外科代謝栄養学会 (46)、2009 年、文京区

③ 田附裕子, 澤井利夫, 曹英樹, 和佐勝史, 福澤正洋、長期 TPN 症例における L-カルニチン投与の必要性について—短腸症候群症例の治療経験より、日本小児外科学会 (46)、2009 年、大阪

④ Yuko Tazuke, Daniel H Teitelbaum, Kazuko Aizawa, Keiko Mitani, Yasuhiko Iiboshi, Masafumi Wasa, Jiro Fujimoto, TPN administration lead to specific alterations in adipocytokines and Ppars expressions in a rat model. ASPEN 2008 2008 年、Chicago, USA,

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田附 裕子 (TAZUKE YUKO)  
自治医科大学・医学部・講師  
研究者番号：10397698

### (2) 研究分担者

前田 貢作 (KOSAKU MAEDA)  
自治医科大学・医学部・教授  
研究者番号：60332756

福澤 正洋 (FUKUZAWA MASAHIRO)  
大阪大学・医学部・教授  
研究者番号：60165272

奥山 宏臣 (OKUYAMA HIROOMI)  
兵庫医科大学・医学部・教授  
研究者番号：30252670

藤元 治朗 (FUJIMOTO JIRO)  
兵庫医科大学・医学部・教授  
研究者番号：90199373

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：