

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17016

研究課題名（和文）臓器間ネットワークを介したセロトニン発現変化の肝病態マーカーとしての有用性の検証

研究課題名（英文）Effect of serotonin-mediated gut-liver neural networks on acute liver injury pathogenesis

研究代表者

薛 徹（Toru, Setsu）

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：40837184

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：研究者らはこれまでに、肝臓から脳、小腸をつなぐ神経ネットワークが急性肝障害病態で小腸でのセロトニン産生を亢進させ、肝再生に寄与することを明らかとした。今回の研究では、ヒト・マウスいずれにおいても、肝障害病態により血中セロトニン濃度は低下し、その後恒常状態と同等の値まで回復することが明らかとなった。また、セロトニンの低下量は肝障害の大きさと相関した。一方で、肝障害病態では小腸でのトリプトファンを基質としたセロトニンの産生は増加していた。以上から、セロトニンの肝再生に伴う血中濃度の低下が明らかとなり、またその低下幅は肝障害の程度と相関することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性肝障害やその最重症型である急性肝不全において、重症度や予後と関連したマーカーは現在まで存在しない。また肝不全は現在でも予後不良な疾患群であり、肝不全に対して効率的に肝再生を誘導する治療法の確立が求められている。近年は臓器間ネットワークの相互作用によるホメオスタシス維持・病態形成への関与に着目した研究が活発に行われ、臓器横断的な検討が行われている。今回の研究ではこれまでの成果に基づき、臓器連関を介した肝疾患の病態による血中セロトニン動態の変化を明らかとした。本研究による基盤的な成果により、セロトニンの肝疾患への関与が明らかとなり診断・治療への応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We have previously shown that a neural network connecting the liver to the brain and small intestine enhances serotonin production in the small intestine in acute liver injury and contributes to liver regeneration. This study found that blood serotonin levels in humans and mice were decreased by liver injury, then recovered to a level equivalent to homeostasis. The amount of serotonin reduction correlated with the magnitude of hepatic injury. On the other hand, the hepatic injury state increased the production of tryptophan-based serotonin in the small intestine. These results indicate that serotonin levels in the blood decrease with hepatic regeneration and that the extent of serotonin decrease correlates with the degree of hepatic injury.

研究分野：消化器内科

キーワード：セロトニン 臓器連関 肝再生

1. 研究開始当初の背景

近年、神経-臓器ネットワークの病態への関与が注目を集めている。自閉症やパーキンソン病では腸内細菌叢の構成が健常人と異なるなど、腸-脳相関に関する報告が多い【文献1、2】。肝臓でも神経と密接な関連があるとされるが、その報告は少ない。申請者は自律神経による消化管ホルモンの制御が、肝臓の再生と深く関連することを明らかとした。部分肝切除による急性肝障害モデルマウスにおいて、カプサイシンを用いた肝臓からの求心性交感神経伝導路遮断により消化管からのセロトニン産生が低下し、肝再生が遅延する事を報告している【文献3、4】。このため、急性・慢性肝障害病態下での実際の血中濃度の変化や、それがもたらす病態への影響の詳細な検討がバイオマーカーや治療への応用につながると考えられた。

2. 研究の目的

ヒト・マウスの部分肝切除による急性肝障害病態での血中セロトニン濃度の変化と、切除後の回復との相関を検討することを目的とした。ヒトでは種々の原因による急性肝障害での血中セロトニン濃度の変化を経時的に測定し、肝障害の重症度や回復との関連を検討した。これらにより、血中セロトニンが肝障害での病態の重症度やそこからの回復の指標となり得るかを検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) マウス部分肝切除を用いた検討

部分肝切除モデルを用いてマウスの血中セロトニン濃度の変化をELISAで検討した。また、小腸でのセロトニン産生の律速酵素であるTph-1の発現をRT-qPCRで検討した。さらに、セロトニンの基質となる血中トリプトファン濃度の変化もELISAを用いて検討した。マウスはオスのC57BL/6J、部分肝切除実施時9週齢のものを用いた。

(2) ヒト肝切除及び急性肝障害症例での検討

肝細胞癌や転移性肝腫瘍のため肝切除が実施された22例の血中セロトニン値を、術前を含め経時的に測定した。これによって得られた血中セロトニン値の変動と、臨床的肝障害の重症度や肝予備能の変化の相関を検討した。また、種々の原因による急性肝障害症例23例での血中セロトニン濃度の変化を経時的に測定し、肝障害の重症度や回復との関連を検討した。

4. 研究成果

(1) マウス部分肝切除を用いた検討

部分肝切除後に血中セロトニン濃度は低下する

1/3部分肝切除による急性肝障害モデルでは、処置後2日で血中セロトニン値は術前と比較して47%低下した。低下したセロトニンは術後7日で術前と同等まで回復した(図1)。

血中セロトニン濃度が低下する一方で、小腸でのセロトニン産生は更新する

脳を除く体内のセロトニンはほぼ全てが小腸で産生されることが知られている。小腸でのセロトニン産生の変動を検討するため、律速酵素であるTph-1の発現を同様の実験系を用いてRT-qPCRにより検討した。小腸のTph-1の発現は部分肝切除により上昇し、術後7日でも上昇した状態を維持していたが、術後28日では術前と同等に復

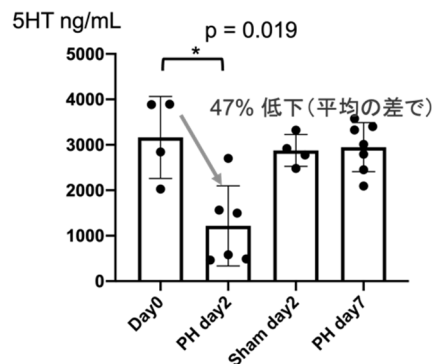


図1. 部分肝切除により血中セロトニン値は低下する。PH, 部分肝切除; Sham, 腹膜切開のみの対照群

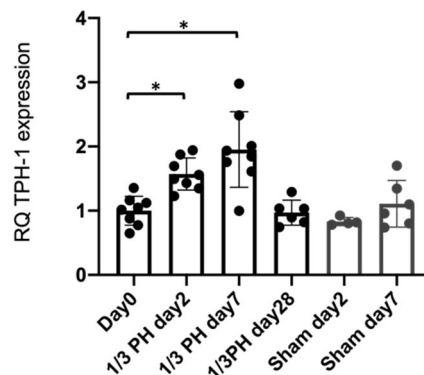


図2. 部分肝切除により小腸のTph-1発現が上昇する。* p < 0.05

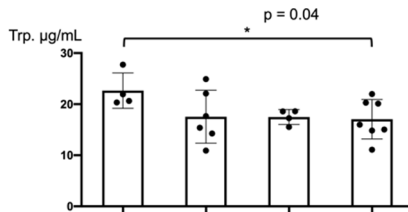


図3. 部分肝切除により血中トリプトファン濃度が低下する

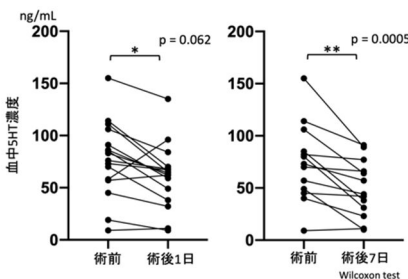


図4. ヒトでも肝切除により血中セロトニン濃度が低下する

した(図2)。また、Tph-1を介したセロトニン産生の基質となるトリプトファンの血中濃度を術前後で比較したところ、術後2日から低下傾向を示し、術後7日では有意に術前と比較して低下していた(図3)。

以上から、肝切除による急性肝障害条件下に小腸でのセロトニン産生が更新する一方で、血中のセロトニン産生が術後に一時的に低下し、その後術前と同等まで回復することが示された。

(2) ヒト肝切除及び急性肝障害症例での検討

肝切除後の血中セロトニン変動と、変動と侵襲の大きさとの関連

ヒトでも肝切除後、1日後及び7日後の両時点で術前と比較して血中セロトニン濃度は有意に低下が認められた(図4)。また、術後に低下したセロトニン濃度は、術後の回復に伴い長期経過で術前と同等かそれ以上に回復が認められた(図5)。手術侵襲の程度により、症例を部分切除と亜区域切除以上の2群に分けて比較すると、亜区域切除以上の群で有意に術後のセロトニンの減少幅は大きかった。また、セロトニンの減少幅と術直後のプロトロンビン活性・トランスアミナーゼの変動幅は有意に相関した(図6)。このように、ヒトでもマウスと同様に肝切除に伴う急性肝障害病態で血中セロトニン値は術直後に低下し、その後回復した。またセロトニンの低下量は手術侵襲の大きさ(障害の程度)に相関することが示された。

急性肝障害症例での中セロトニン変動と、肝障害の重症度との関連

B型肝炎や自己免疫性肝炎など種々の原因による急性肝障害での初診時の血中セロトニン濃度と血清トランスアミナーゼ値との関連を検討した。トランスアミナーゼとセロトニン濃度は負の相関を示し、肝細胞障害が大きいほどセロトニンは低下していた(図7)。これは、前述のマウス・ヒトの肝切除での検討結果と合致する。また症例毎の、経過中で最もASTが高値であるポイント;極期とASTが回復した時点;回復期での血中セロトニン濃度を比較すると、極期では回復期と比較して有意にセロトニン濃度が低値であった(図8)。また同様に血中のトリプトファン濃度も肝障害の極期では回復期と比較して有意に低値であり、ヒトでも肝障害に伴うトリプトファンを基質としたセロトニン産生が亢進する一方で、再生に伴いセロトニンが低下していることを示唆するものであった。

以上のように、マウス・ヒトいずれの急性肝障害病態においても、トリプトファンを基質とした小腸でのセロトニン産生が更新する一方で、障害の直後に血中セロトニン値は低下し、障害からの回復に伴い血中セロトニン値は恒常状態まで回復した。また、障害の程度とセロトニン値低下幅には相関が認められ、セロトニン産生の更新と回復に伴う消費による血中セロトニン濃度の低下という肝再生のプロセスの一側面を明らかとした。血中セロトニンの変動を用いた急性肝障害の重症度指標としての有用性や、肝障害からの回復促進としてのセロトニン機構の治療応用が期待され、今後も検討を重ねていく。

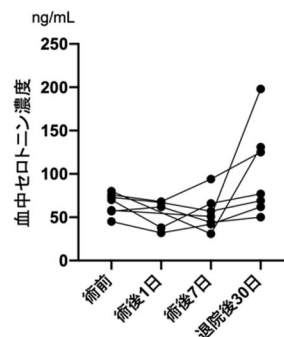


図5. 一旦低下したセロトニンは長期経過で回復する

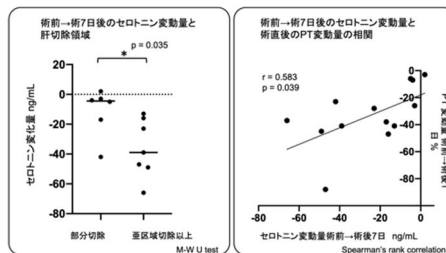


図6. 切除範囲や切除後の肝機能低下とセロトニン減少量は相関する

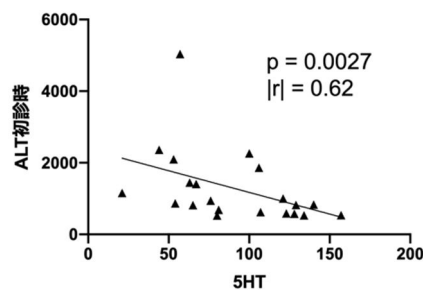


図7. ヒト肝障害初診時の血中セロトニン濃度とトランスアミナーゼ値は相関する

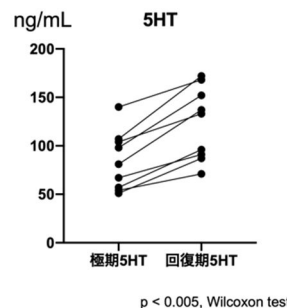


図8. 肝障害の極期では回復期としてセロトニン濃度が低値である

<引用文献>

1. Sampson, et al. Cell, 2016.
2. Lynch, et al. NEJM, 2016.
3. Inoue, et al. FEBS Open Bio, 2018
4. Kamimura, et al. World J Gastroenterol, 2018

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 薛徹
2. 発表標題 肝障害に伴う臓器連関による血中セロトニン濃度変化と病態の検討 肝不全の病態変化を推測するマーカーの樹立へー
3. 学会等名 第108回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 薛徹
2. 発表標題 急性肝障害条件下での血中セロトニン量の病態・予後予測バイオマーカーとしての有用性の検討
3. 学会等名 日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 薛徹
2. 発表標題 肝障害の程度、機能回復の指標としての血中セロトニンの検証
3. 学会等名 第43回日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------