

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460976

研究課題名(和文)非アルコール性脂肪性肝炎におけるマクロファージ遊走阻止因子(MIF)の役割

研究課題名(英文)The role of macrophage inhibitory factor (MIF) in NASH

研究代表者

堀口 昇男 (HORIGUCHI, NORIO)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10550022

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：マクロファージ遊走阻止因子(MIF)は炎症反応やマクロファージの凝集/活性化にかかわる重要なサイトカインである。しかし、MIFの脂肪性肝炎における役割は明らかでない。本研究では、MIFは高脂肪食負荷で肝の脂質沈着、線維化に重要な役割を担うことを明らかにした。これらの結果はMIFが非アルコール性脂肪性肝炎治療のターゲットとなることを示すものである。

研究成果の概要(英文)：Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a pleiotropic cytokine, which is involved in inflammatory response and regulates macrophage accumulation. However, the precise role of MIF in NAFLD is not clear. In this study, we have shown MIF plays an important role in the hepatic steatosis and fibrosis in high fat diet mode. These results suggest MIF might be the therapeutic target against non-alcoholic liver diseases.

研究分野：消化器内科

キーワード：MIF NASH 肝線維化 脂質沈着

### 1. 研究開始当初の背景

アルコール性脂肪性肝炎(NAFLD)は、日本や米国のなどの先進国における肝障害の原因としてもっとも頻度の高いものであり、その中でも、脂肪肝には慢性炎症を伴い、肝硬変への経過をたどる非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)が大きな問題となっている。

### 2. 研究の目的

今回、我々は、マクロファージの集活性化)に關与し、自然免疫と獲得免疫の両免疫系系に關与するマクロファージ遊走阻止因子 (MIF: Macrophage Migration Inhibitory Factor)の NASH/NAFLD における役割について解析した。

### 3. 研究の方法

我々はメタボリック症候群の発症における MIF の役割を明らかにするために WT (野生型マウス) および MIF-KO (MIF ノックアウトマウス) に 24 週間、72 週間の普通食、高脂肪食負荷を行い解析した。

### 4. 研究成果

我々はメタボリック症候群の発症における MIF の役割を明らかにするために WT (野生型マウス) および MIF-KO (MIF ノックアウトマウス) に 24 週間、72 週間の普通食、高脂肪食負荷を行い解析を行った。

24 週間の時点で、高脂肪食負荷 MIF-KO では、メタボリック症候群に類似したインスリン抵抗性に起因する、体重の増加、肝臓/体重比の増加、肝組織中における中性脂肪濃度の上昇、病理学的に肝臓の脂肪沈着 (steatosis), 肝線維化が促進されること (米国肝臓学会 2012、unpublished data) とを明らかにし、このメカニズムに AMPK のシグナルが關与していることを明らかにした。

72 週間の時点で、野生型マウスと比較して MIF-KO では肝脂質沈着および肝線維化が促進されることが著明になった一方で、肝腫瘍の発生は野生型マウスにおいて抑制されるという知見を得て、腫瘍細胞と炎症細胞の相互作用に着目して、MIF の肝腫瘍抑制メカニズムを明らかにした。

### 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 7 件)

1. Yamazaki Y, Naganuma A, Arai Y, Takeuchi S, Kobayashi T, Takakusaki S, Hatanaka T, Hoshino T, Namikawa M, Hashizume H, Takizawa D, Ohyama T, Suzuki H, Horiguchi N, (他 7 名 14 番目) Clinical and virological features of acute hepatitis E in Gunma prefecture, Japan between 2004 and 2015. **Hepatology Res.** 2016 Jun 20  
doi:10.1111/hepr.12765. 査読有 (in press)
2. Sato K, Hosonuma K, Yamazaki Y, Kobayashi T, Takakusaki S, Horiguchi N, (他 5 名 5 番目) Combination Therapy with Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir for Dialysis Patients Infected with Hepatitis C Virus: A Prospective Multi-Institutional Study. **Tohoku J Exp Med.** 241(1):45-53,2017 査読有
3. Kakizaki S\*, Horiguchi N\*, (他 7 名、2 番目) Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor of the Liver. **Intern Med.** 55(3):245-9,2016 査読有
4. Seki Y, Kakizaki S, Horiguchi N, (他 7 名 3 番目). Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis in Japanese patients with morbid obesity undergoing bariatric

surgery. J Gastroenterol. 2016  
Mar;51(3):281-9. 査読有

5. **Horiguchi N**, (他 10 名 1 番目) Hepatic Angiosarcoma with Dyskeratosis Congenita. **Intern Med.** 54(22):2867-72, 2015 査読有
6. Hosonuma K, Sato K, Yamazaki Y, Yanagisawa M, Hashizume H, **Horiguchi N**, (他 3 名 6 番目) A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. Am J Gastroenterol. Mar;110(3):423-31,2015 査読有
7. Ohyama T, Sato K, Yamazaki Y, Hashizume H, **Horiguchi N**, (他 4 名 4 番目) **World J Gastroenterol.** 20(43):16227-35,2014 査読有

〔学会発表〕(計 6 件)

(国外)

- 1 . **Horiguchi N**, **Kakizaki S**, Takizawa D, Yamazaki Y, Sato K, Ohno Y, Kusano M, Yamada M. Malignant peripheral Nerve tumor of liver. 第 25 回 APASL 2015/12/3-6, Taipei Taiwan
- 2 . **Kakizaki S**, **Horiguchi N**, Hagiwara S, Yamazaki Y, Shibusawa N, Sato K, Kusano M, Yamada M. Hepatic angiosarcoma with dyskeratosis congetita . 第 25 回 APASL 2015/12/3-6, Taipei Taiwan
- 3 . Ohayama T, Sato K, Yamazaki Y, Hashizume H, **Horiguchi N**, **Kakizaki S**, Mori M, Kusano M, Yamada M. MK-0626, a selective DPP4 inhibitor, ameliorates

hepatic steatosis in ob/ob mice. 第 24 回 APASL, 2015/3/, Istanbul, Turkey

- 4 . Hashizume H, Sato K, Makita F, **Horiguchi N**, Yamazaki Y, **Kakaizaki S**, Yamada M. Comparison of clinical characteristics and survival between patients with HCC from NASH and those from non-B,non-C and nonNASH after curative resection for HCC. 第 23 回 APASL 2014/03/12-15, Brisbane Australia.

(国内)

5. **堀口昇男**, 山崎勇一, **柿崎 暁** 群馬県における肝疾患診療連携の現状と問題点 第 39 回 日本肝臓学会 東部会 東京: グランドプリンスホテル新高輪 平成 24 年 12 月 6 日-7 日)(ワークショップ)
- 6 . **柿崎 暁**, **堀口 昇男**, 山崎 勇一 肝疾患診療レベルのさらなる均てん化を目指して 現状の把握と未来への展望 当県における肝炎医療費助成・地域肝炎治療コーディネーター活動状況と夜間休日診療施設マップ 日本肝臓学会総会 2015 (ワークショップ)

〔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

堀口 昇男 ( Horiguchi Norio )  
群馬大学・医学部・助教  
研究者番号：10550022

(2) 研究分担者

柿崎 暁 ( Kakizaki Satoru )  
群馬大学・医学部・講師  
研究者番号：80344935

山田 英二郎 ( Yamada Eijiro )  
群馬大学・医学部・助教  
研究者番号：60645563

(3) 連携研究者  
なし

(4) 研究協力者  
なし