

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462439

研究課題名(和文)急性肝不全・劇症肝炎に対する硫化水素の肝保護作用

研究課題名(英文)Hepatoprotective Effects of Hydrogen Sulfide against Acute Liver Failure

研究代表者

徳田 賢太郎 (Tokuda, Kentaro)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：10419567

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、急性肝不全・劇症肝炎に対して硫化水素が肝保護作用を発揮するのか、その作用メカニズムを生体および分子レベルで解明することを目的とした。本研究の結果、以下のことが明らかとなった。硫化水素の投与によって、急性肝不全マウスの生存率が改善し、これは肝細胞障害の軽減と関連している。その機序の一つとして、硫化水素による肝臓でのアポトーシス抑制作用が示唆される。硫化水素によるアポトーシス抑制作用はアポトーシス関連タンパク質カスパーゼ依存性である。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to determine whether hydrogen sulfide exerts hepatoprotective effects against acute liver failure, and if so, to elucidate the precise mechanisms by which hydrogen sulfide prevents acute liver failure. The following findings were obtained through this study: 1. Hydrogen sulfide improved survival of acute liver failure mice, which was associated with the attenuation of liver injury. 2. One of the mechanisms by which hydrogen sulfide improved survival of the liver failure mice was at least in part by anti-apoptotic effects of hydrogen sulfide. 3. The anti-apoptotic effects of hydrogen sulfide was via caspase-dependent pathway.

研究分野：麻酔科学

キーワード：硫化水素 急性肝不全

1. 研究開始当初の背景

急性肝不全・劇症肝炎はウイルスや薬剤など様々な原因によって肝細胞が広範囲に傷害されることにより生じる。肝細胞が傷害を受ける機序については明らかになっていない面も多いが、肝臓での炎症を基礎として肝細胞の再性能を上回るアポトーシスが生じることで肝機能が破綻すると考えられる。急性肝不全・劇症肝炎は内科的治療に抵抗性であり予後不良であることから、救命のために肝移植術が必要とされることも多い。

硫化水素 (H_2S) は、生体内で恒常的に産生されるガス状シグナル伝達物質である。三種類の H_2S 産生酵素のうち、肝臓においては Cystathionine γ -lyase (CSE) が優位に発現している。近年 H_2S の生理的あるいは病的状態における役割が徐々に明らかにされてきた。申請者はエンドトキシン (LPS) 誘発性全身性炎症反応において、 H_2S が肝臓における炎症反応を軽減し肝保護作用を発揮することを報告した。また肝臓の虚血再灌流障害に対して、 H_2S が酸化ストレスを軽減しアポトーシスを抑制して肝障害を軽減することが報告されている。しかし肝臓での激しい炎症反応およびアポトーシス両者とその発症に関与する急性肝不全・劇症肝炎において、 H_2S が肝細胞に対して何らかの保護作用を発揮するのかということは未だ明らかにされていない。

2. 研究の目的

急性肝不全・劇症肝炎は肝臓に広範な炎症およびアポトーシスが生じることにより発症し、内科的治療に抵抗性であるため肝移植術が必要となる症例も多い。 H_2S は生体内で恒常的に産生されるガス状シグナル伝達分子であり、生理的あるいは病的状態において様々な役割を担っていることが明らかにされてきた。申請者は全身性炎症反応において H_2S が肝保護作用を発揮することを報告した。本研究では、激しい炎症反応を肝臓に局限して生じる急性肝不全・劇症肝炎に対して H_2S が肝保護作用を発揮するのか、その作用メカニズムを生体および分子レベルで解明することを目的とする。

3. 研究の方法

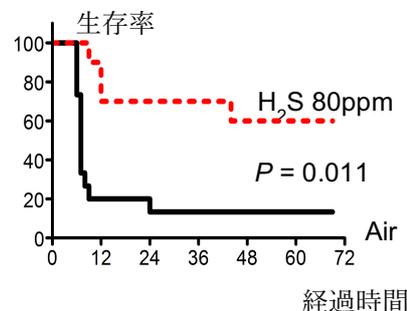
マウスを用い、肝毒性を有するガラクトサミンおよび LPS (Gal/LPS) によって誘導される急性肝不全モデルにおいて、 H_2S が肝臓保護効果を発揮するという仮説に基づき、その作用メカニズムを生体および分子レベルで解明することを目的とする。このモデルを用いた予備実験では、以下の結果が得られた。

- ① マウスの肝臓での H_2S 濃度は Gal/LPS 誘発性急性肝不全において減少する。
 - ② Gal/LPS 誘発性急性肝不全マウスの生存率が H_2S 吸入によって改善する。
- 以上のような背景および予備実験の結果をもとに、以下の3項目を解決する。

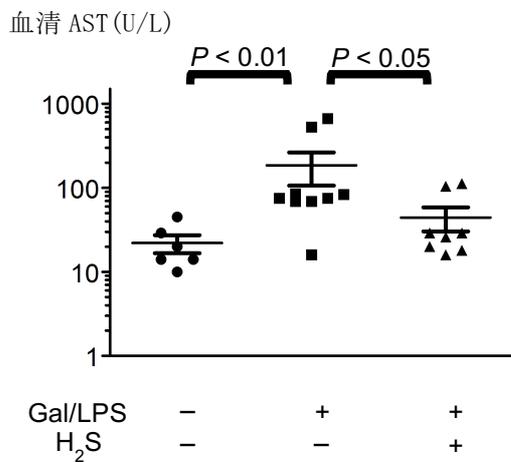
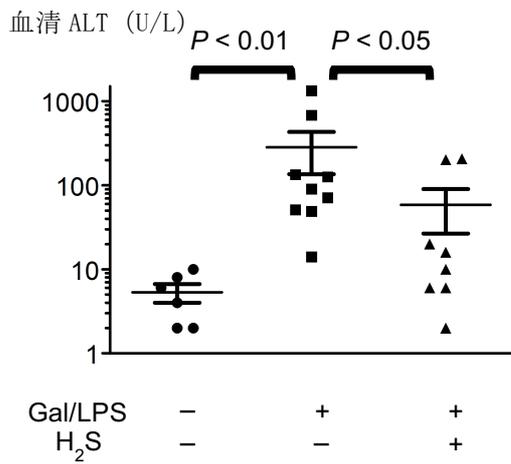
- (1) 外因性 H_2S が急性肝不全を抑制するという仮説を検証する。
- (2) CSE 欠損マウス (CSE-KO) を用いて、内因性 H_2S レベルの低下によりアポトーシスおよびそれに伴う肝障害が悪化するという仮説を検証する。
- (3) 培養細胞を用いて、急性肝不全において H_2S が肝保護効果をもたらす分子機序を、特に Caspase 依存性アポトーシスとの関連から明らかにする。

4. 研究成果

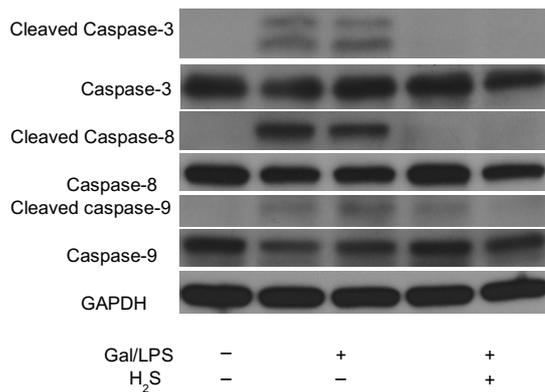
- ① 硫化水素の投与によって急性肝不全マウスの生存率が改善し、これは肝細胞障害の軽減と関連している。
- ② その機序の一つとして、硫化水素による肝臓でのアポトーシス抑制作用が示唆される。
- ③ 硫化水素によるアポトーシス抑制作用はアポトーシス関連タンパク質カスパーゼ依存性である。



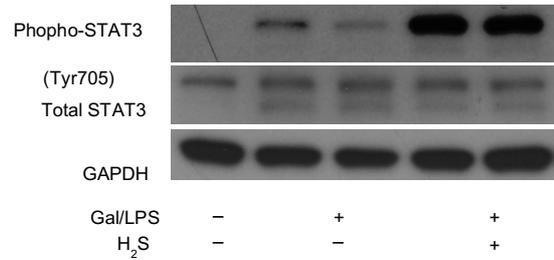
(図1) H_2S 吸入によって急性肝不全マウスの生存率が改善



(図2) H₂S 吸入によって肝障害が軽減



(図3) H₂S 吸入によってアポトーシスが抑制される。その抑制はアポトーシス関連タンパク質カスパーゼ依存性である。



(図4) H₂S 吸入によって抗アポトーシス作用を誘導する転写因子 STAT3 が活性化される。

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 徳田賢太郎、市瀬史、毒ガス?いいえ治療薬です：硫化水素 (仮題)、臨床麻酔 (Japanese Journal of Clinical Anesthesia)、Vol. 39、No. 6、2015、
- ② Shirozu K、Tokuda K、et al.、Cystathionine γ -Lyase Deficiency Protects Mice from Galactosamine/Lipopolysaccharide-Induced Acute Liver Failure, Antioxid Redox Signal、査読有、Vol. 20、No. 2、2014、pp204-216、doi: 10.1089/ars.2013.5354.

[学会発表] (計 2 件)

- ① Kentaro Tokuda, Fumito Ichinose, Hepatoprotective effects of hydrogen sulphide against acute liver failure, European Society of Intensive Care Medicine 2014 Annual Meeting, 2014.09.29.
- ② Kentaro Tokuda, Fumito Ichinose, Inhaled Hydrogen Sulfide Protects Mice against Acute Liver Failure, 14th Asian Australasian Congress of Anaesthesiologists, 2014.02.24.

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

徳田 賢太郎 (Kentaro Tokuda)
九州大学病院・集中治療部・助教
研究者番号： 10419567