

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：74314

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08609

研究課題名(和文) 食事制限による肝虚血再灌流障害の制御機構の解明

研究課題名(英文) The elucidation of mechanism of liver ischemia and reperfusion injury by diet restriction

研究代表者

寺嶋 宏明(Terajima, Hiroaki)

公益財団法人田附興風会・医学研究所 第1研究部・研究主幹

研究者番号：40314215

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：短時間絶食は、マウスにおいて強い肝虚血再灌流障害の抑制効果を示した。その機序を解析すると抗酸化酵素およびオートファジー活性増加を伴い、 β -ヒドロキシ酪酸(BHB)の上昇とヒストンのアセチル化を介したH0-1の上昇、そしてFOXO1の上昇が虚血再灌流障害の著明な改善をもたらし、抗炎症効果および細胞死抑制を誘導した。この研究成果を国際学会誌(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)へと投稿し報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝切除や移植などの肝臓外科手術においては、肝虚血再灌流障害は回避できない事象である。その肝障害を予防・軽減することは、より良好な術後成績に寄与する。今回、マウスモデルを用いて、短時間(12時間)絶食による著明な障害抑制効果を見出し、その機序に関する解明を行い、PNASへの報告に至った。今後のIRIの予防薬の開発に繋がる社会的な意義の大きい研究である。

研究成果の概要(英文)：Our present research demonstrates that 12 hours fasting remarkably ameliorates liver ischemia and reperfusion injury (IRI) in mice. The 12 hours fasting induces the up-regulation of FOXO1 and H0-1 by raising the level of β -hydroxybutyric acid and acetylated histone, followed by up-regulation of antioxidative enzyme and autophagy activity, and improves liver IRI through the reduction of the inflammation and apoptotic cell death. Finally, these results were reported in Proc.Natl.Acad.Sci.USA (Up-regulation of FOXO1 and reduced inflammation by β -hydroxybutyric acid are essential diet restriction benefits against liver injury. 116:13533-42, 2019).

研究分野：消化器外科

キーワード：肝虚血再灌流障害 肝臓 絶食 食事制限 FOXO1 アセチル化ヒストン 肝臓外科 肝移植

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝臓外科領域における肝切除術や肝移植では、虚血再灌流障害 (Ischemic Reperfusion Injury: IRI) の予防・軽減が、安全かつ確実に手術を行うために必要となる。術中の一時的肝血行遮断 (プリングル法) は有用な出血軽減法であり、血行遮断およびその解除により発症する IRI の回避は、患者負担軽減・肝不全回避・手術成績向上に対して必須の要件となる。

我々は、肝 IRI に対する有効な手段 (薬剤や食事療法) を追求しており、短時間 (12 時間) の食事制限 (絶食) は、肝 IRI を著明に抑制することを発見した。

2. 研究の目的

短時間 (12 時間) 絶食が与えたマウス体内の状態の変化および肝 IRI 軽減に寄与した分子機構を解明する。

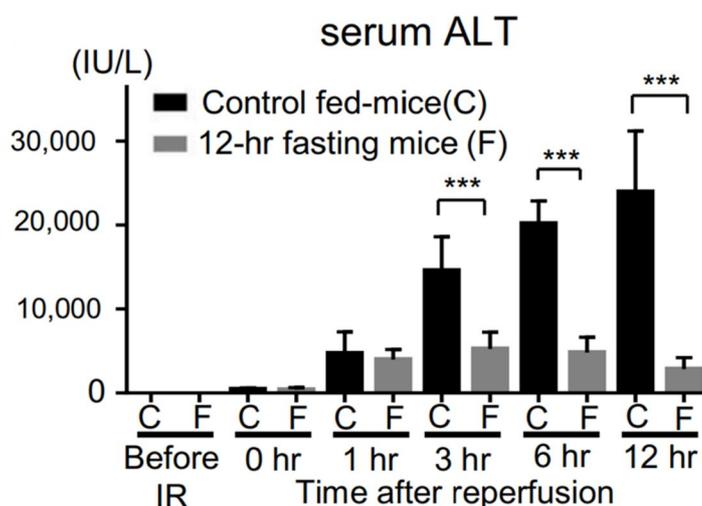
3. 研究の方法

(1) 野生型 (C57BL/6) マウスを、通常摂餌群 (Control 群) と、短時間 (12 時間) 絶食群 (Fasting 群) に分け、肝 IR 刺激 (70% 部分肝、60 分虚血) を与え、一定時間後に血液および肝組織サンプルを回収する。

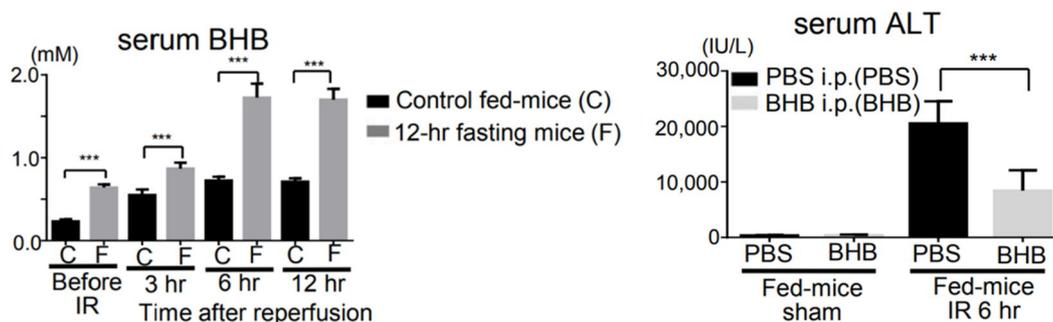
(2) 炎症性サイトカイン産生、アポトーシス誘導、組織浸潤など、RT-PCR・Western blotting・免疫染色などにより検討する。

4. 研究成果

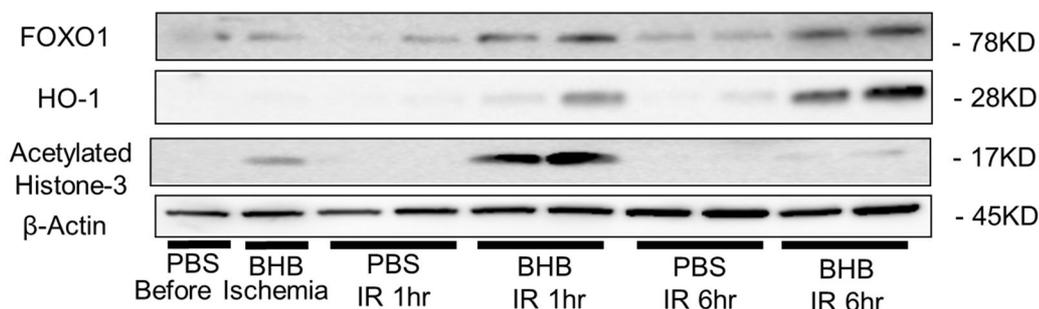
(1) IR 刺激後の血中肝酵素値は、絶食群 (F: Fasting) において著明に抑制された (n=8 mice per group; ***P<0.001)。



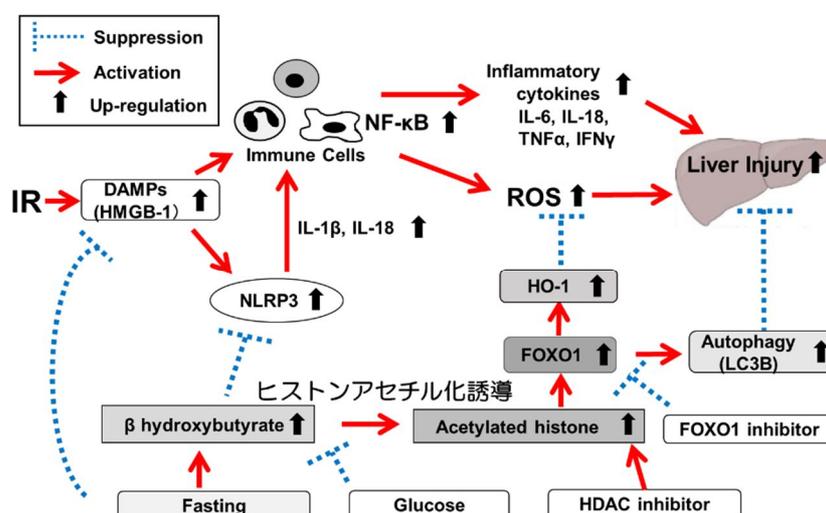
(2) 絶食により血中 β -hydroxybutyric acid (BHB) 濃度は有意に上昇し、BHB 投与により IRI 軽減効果は再現された (n=8 mice per group; ***P < 0.001)。



(3) 肝組織における Western blotting では、BHB 投与により、Acetylated Histone-3、HO-1、FOXO1 の発現が更新していることが確認しえた。



以上の研究成果などから、短時間絶食による肝 IRI 軽減効果の機序としては、BHB の上昇、ヒストンのアセチル化促進、HO-1 上昇、そして FOXO1 上昇であると考えられた(下記シエーマ)。



これらの新しい知見に関して、BHB の作用経路の解析ならびに histone deacetylase (HDAC) inhibitor による検証などを合わせて、論文化に至った (Up-regulation of FOXO1 and reduced inflammation by β -hydroxybutyric acid are essential diet restriction benefits against liver injury. Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 116:13533-42,2019)。

考察および展望：

現在の実臨床における周術期管理においては、ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) が推奨され、術前の食事制限は最小限とすることが望ましいとされている。また、肝切除の対象となる背景肝には、慢性肝炎や肝硬変を呈していることが多い状況を踏まえると、このシンプルな「絶食」をヒトへ応用することは、負担が大きく厳しい側面もある。

そのため、肝 IRI 抑制の機序となる物質を検索・同定することにより、臨床においても使用可能な IRI 予防薬を創出することが重要と考える。そこで、肝組織におけるメタボローム解析を行い、短時間絶食の有無、IR 刺激の有無による代謝物質の変化を調べている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyauchi Tomoyuki, Uchida Yoichiro, Kadono Kentaro, Hirao Hirofumi, Kawasoe Junya, Watanabe Takeshi, Ueda Shugo, Okajima Hideaki, Terajima Hiroaki, Uemoto Shinji	4. 巻 116
2. 論文標題 Up-regulation of FOXO1 and reduced inflammation by γ -hydroxybutyric acid are essential diet restriction benefits against liver injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 13533 ~ 13542
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1820282116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 宮内智之、内田洋一朗、海道利実、上本伸二
2. 発表標題 肝臓外科術後合併症の軽減に対する栄養療法の可能性
3. 学会等名 第34回日本静脈経腸栄養学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoichiro Uchida, Ryo Kamimura, Tomohiro Okamoto, Takayuki Kawai, Kohta Iguchi, Hiroaki Terajima
2. 発表標題 Current situation in postoperative adjuvant chemotherapy and perioperative nutritional management for the treatment of pancreatic cancer
3. 学会等名 14th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内田 洋一朗, 宮内 智之, 川添 准矢, 嵯峨 謙一, 寺嶋 宏明, 上本 伸二
2. 発表標題 肝臓外科手術における短期食事制限の有用性 - 基礎的見地からの検討 -
3. 学会等名 第57回日本外科代謝栄養学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoichiro Uchida, Hiroaki Terajima, Junya Kawasoe, Kenichi Saga, Tomoyuki Miyauchi, Shugo Ueda, Shinji Uemoto
2. 発表標題 Our trial to develop academic surgeon
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
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
研究分担者	内田 洋一朗 (UCHIDA Yoichiro) (30597745)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	
研究分担者	渡邊 武 (WATANABE Takeshi) (40028684)	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・研究員 (14301)	
研究分担者	岡島 英明 (OKAJIMA Hideaki) (20308604)	京都大学・医学研究科・客員研究員 (14301)	

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
---------	---------