

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09163

研究課題名(和文) 肝筋相関からみたサルコペニアが肝再生に及ぼす影響の分子機序解明

研究課題名(英文) Evaluation of the effect of sarcopenia on liver regeneration from the viewpoint between liver and muscle correlation

研究代表者

新木 健一郎 (Araki, Kenichiro)

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60431706

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：骨格筋特異的なPGC-1 遺伝子を過剰発現するマウスは骨格筋萎縮を起こすため、サルコペニアモデルとして使用。サルコペニアが肝再生に与える影響を明らかにするためこのマウスに70%肝切除の実験検討を行った。WTマウスと比較し、PGC1 マウスでは肝切除術後の肝再生率が低かった。肝切除術後において分岐鎖アミノ酸(BCAA)の血中濃度がPGC1 マウスで有意に低かった。PGC1 マウスではBCAA補充を行うと肝再生が促進された。BCAAの貯蔵庫である骨格筋の萎縮により、肝切除後はBCAAの血中濃度は低下し、肝再生が抑制されると考えられた。新たな肝臓と筋肉の連関を介した肝再生機序が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会により老化に伴う骨格筋減少を主体とするサルコペニアが社会問題となっているため、サルコペニアを伴う高齢者が肝臓癌など肝臓疾患などにより肝切除手術を受ける際に、肝再生を促進するメカニズムの解明が重要である。

本研究によりサルコペニア病態において、肝臓と筋肉の連関機構が肝再生に及ぼす一つの重要な分子メカニズムとして明らかになった。またそのような病態では分岐鎖アミノ酸(BCAA)が肝再生を促進する重要な因子として解明された。サルコペニア状態の高齢患者でも肝再生を促進できる可能性が明らかとなり、肝臓外科手術の成績向上や予後向上が期待される。

研究成果の概要(英文)：Mice that overexpress the skeletal muscle-specific PGC-1 gene cause skeletal muscle atrophy, so they are used as a sarcopenia model. In order to clarify the effect of sarcopenia on liver regeneration, we conducted an experimental study of 70% hepatectomy in this mouse.

Compared with WT mice, PGC1 mice had a lower liver regeneration rate after hepatectomy. Blood levels of branched-chain amino acids (BCAA) were significantly lower in PGC1 mice after hepatectomy. In PGC1 mice, BCAA supplementation promoted liver regeneration.

It is considered that the atrophy of skeletal muscle, which is a reservoir of BCAA, reduces the blood concentration of BCAA after hepatectomy and suppresses liver regeneration. The mechanism of liver regeneration through a new liver-muscle link was clarified.

研究分野：肝胆膵外科学

キーワード：サルコペニア 肝再生 肝切除 分岐鎖アミノ酸 肝筋相関

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会の到来により老化に伴う骨格筋減少を主体とするサルコペニアが問題となっている。肝臓外科領域でも例外ではなく、我々の過去の臨床研究でもサルコペニア患者では予後や手術成績が悪化することがわかっているが、サルコペニアと肝切除、肝再生の関連を示した基礎研究はない。本研究ではサルコペニア状態での肝切除における肝臓と骨格筋の相関関係(肝筋相関)について着目し、特に肝切除時における肝筋相関の分子機序を解明することを目的とした。サルコペニア病態に類似した Typell 線維主体の骨格筋萎縮を起こす PGC-1 過剰発現マウスを使用し、肝切除モデルを作成することで、マイオカインやアミノ酸代謝について検討し、サルコペニアの肝再生に及ぼす分子ターゲットを探索することを目的とする。

サルコペニアが肝再生に及ぼすメカニズムが明らかになれば、サルコペニアでも肝再生を促進するターゲットが明らかとなり肝臓外科の成績向上や適応拡大、ひいては予後向上へとつながる可能性があり、高齢化時代の社会的なニーズにも応えられると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、トランスジェニックマウスを用いてサルコペニア肝切除モデルを作成し、その病態と分子学的機序を解明することが目的である。サルコペニアにおける肝再生の基礎的研究は少なく、このマウスモデルを確立することでサルコペニアにおける肝切除・肝再生研究の基盤を構築することができる。

また、肝臓と骨格筋の相関関係を明らかにすると共に、特にマイオカインや分岐鎖アミノ酸(BCAA)との関連という観点から肝筋相関の分子機序を解明する。肝切除における肝再生と骨格筋量との分子学的機序のメカニズムが解明することで、肝再生促進に関する全く新たな治療ターゲットを創出できる可能性がある。

3. 研究の方法

- A) PGC1 マウスの確立: PGC1 マウスの凍結精子(医薬基盤・健康・栄養研究所実験動物研究資源バンク)を用いて wild type(WT) マウス(C57BL/6Jcl) と人工授精を行い、ヘテロ遺伝子 PGC1 マウスを確立した。得られた PGC1 マウス と WT を交配し、第二世代以降の PGC1 マウスを実験に使用した。対照には同週令 マウスを用いて比較した。
- B) 肝再生率の検討。
- C) BrdU の取り込み評価。
- D) 血清アミノ酸濃度の測定。
- E) BCAA 補充療法の肝再生促進効果の検討。

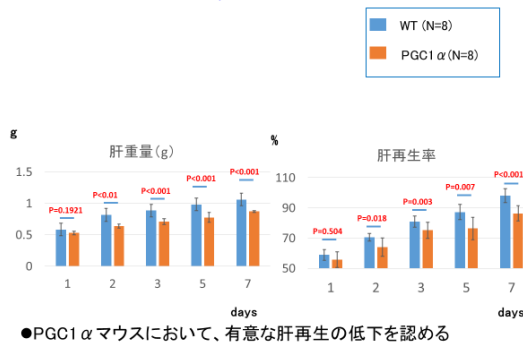
4. 研究成果

- A) PGC1 マウスは 25 週齢で WT と比較し著明な筋萎縮を示した。



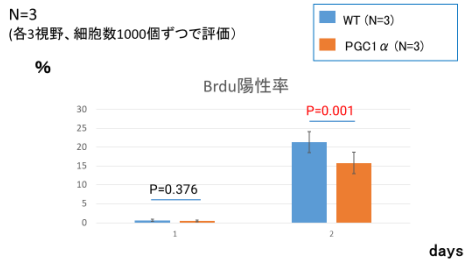
- B) WT マウスと比較し、PGC1 マウスでは 70%肝切除術後の肝再生率が有意に低値であった(day1,2,3,5,7 で各 N=8, P<0.05)。

PGC1 α マウス(25週齢) 70%肝切除



C) 術後2日目のBrdU取り込み率はPGC1マウスで有意に低かった(各N=3, P<0.05)。

PGC1 α マウス70%肝切除後 BrdU取り込み率



・それぞれの群でPOD2でBrdU取り込みのピークを迎えた
 ・PGC1 α 群でPOD2におけるBrdUの取り込みの低下認めた。

D) 肝切除術後2日目において分岐鎖アミノ酸の血中濃度がPGC1マウスで有意に低かった。

E) PGC1マウスにおいて術後に分岐鎖アミノ酸の補充を行った群は補充を行わなかった群に対して有意に肝再生が促進された(各N=5, P<0.05)。

【まとめ】

分岐鎖アミノ酸のリザーバーと考えられる骨格筋の委縮により肝切除後は分岐鎖アミノ酸の血中濃度は低下し、肝再生が抑制されると考えられた。新たな肝筋連関を介した肝再生制御の分子機序が明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 萩原慶、播本憲史、新木健一郎、久保憲生、渡辺亮、五十嵐隆通、塚越真梨子、石井範洋、星野弘毅、村主遼、調憲
2. 発表標題 サルコペニアにおける肝切除後肝再生抑制に関する基礎的研究
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021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	播本 憲史 (Harimoto Norifumi) (00419582)	群馬大学・医学部附属病院・准教授 (12301)	
研究分担者	久保 憲生 (Kubo Norio) (10464744)	群馬大学・医学部附属病院・助教 (12301)	
研究分担者	塚越 真梨子 (Tsukagoshi Mariko) (60781317)	群馬大学・大学院医学系研究科・助教 (12301)	
研究分担者	調 憲 (Shirabe Ken) (70264025)	群馬大学・大学院医学系研究科・教授 (12301)	

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