

## 自己評価報告書

平成 23 年 5 月 27 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ~ 2011

課題番号：20590754

研究課題名 (和文) 慢性肝障害と鉄代謝調節異常の病態オーバーラップの分子メカニズム解析

研究課題名 (英文) Molecular mechanism of overlap between chronic liver disease and iron metabolism abnormality

研究代表者

大竹 孝明 (OHTAKE TAKAAKI)

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：10359490

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：生物学・医歯薬学・内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：(1) 非アルコール性脂肪性肝疾患, (2) アルコール性肝障害, (3) トランスフェリン受容体, (4) ヘプシジン, (5) 鉄トランスポーター

## 1. 研究計画の概要

肝臓は鉄の貯蔵、利用およびその代謝調節の中心臓器である。この肝臓において C 型慢性肝炎、アルコール性肝障害(ALD)、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)などの慢性肝疾患は二次性鉄過剰症を合併することが知られている。そして、個々の肝障害の原因病態と鉄代謝異常はオーバーラップし、相互作用によって進行する。最近の我々の検討では肝疾患の終末像である肝硬変は原因に関わらず鉄過剰症を合併することが多い。このことは慢性肝障害の病態と鉄代謝異常がオーバーラップしていることを裏付けるものである。

## 2. 研究の進捗状況

我々はこれまでの知見からウイルス性肝炎、ALD、NAFLD などの慢性肝疾患において、肝障害と鉄代謝調節異常はオーバーラップし、相乗的に進行するという仮説をたて、その立証のため ALD モデルと NAFLD モデルを用いて検討を行った。鉄代謝異常の原因遺伝子としてトランスフェリン鉄の取り込みに関与するトランスフェリン受容体(TfR1)の肝組織における発現を高脂肪食負荷によるマウス脂肪肝モデルにおいて TfR1 の発現亢進が認められた。また、レプチン遺伝子欠損の過食、肥満・脂肪肝マウス(ob/ob)またはアルコール負荷マウスにおいて腸管からの鉄吸収と網内皮系細胞からの鉄放出に対して抑制的に働く鉄代謝因子ヘプシジンの発現が肝組織の遺伝子発現レベルだけでなく、血清蛋白レベルでも低下していることを確認した。さらに肝癌細胞株を用いた in vitro の検討では脂肪酸負荷が TfR1 の発現亢進に関与していることを示した。そして、ヘプシジン発現抑制のメカニズムとして BMP-Smad シグナル系の変化が関与していることを示した。

## 3. 現在までの達成度

当施設の NAFLD 症例では肝線維化進展例で鉄染色陽性率が高いという知見があり、この肝内鉄沈着の原因としてトランスフェリン

鉄の取り込みに関与するトランスフェリン受容体(TfR1)の肝組織における発現を免疫組織染色法で検討し、NASH 肝硬変例で発現が亢進していることを示した。

疾患モデルの検討として高脂肪食負荷によるマウス脂肪肝モデルの肝組織においても肝組織内鉄濃度の上昇と TfR1 の発現亢進を認めた。この肝内鉄濃度を上昇させる方向への TfR1 発現変化が NASH における肝内鉄過剰の原因の一つである可能性が示唆された。また、別の脂肪肝モデル ob/ob マウスにおいても TfR1 の発現亢進を確認した。そのメカニズム解析として肝癌細胞株を用いた in vitro の検討では脂肪酸負荷が TfR1 の発現亢進に関与していることを示し、肝細胞の脂質代謝と TfR1 発現がリンクしている可能性が示唆された。

また、ob/ob マウスまたはアルコール負荷マウスにおいて鉄代謝調節因子ヘプシジンの発現が肝組織内遺伝子発現レベル・血清蛋白レベルで低下していることを確認した。このヘプシジンの発現異常が NAFLD または ALD の鉄代謝を鉄過剰状態に誘導し、酸化ストレスを亢進に関与している可能性が示された。

このメカニズムとして HJV が co-factor として働く BMPR を介した BMP-Smad シグナル系の変化が関与していることを示した。

## 4. 今後の研究の推進方策

マウス脂肪肝モデルにおけるヘプシジン発現変化のメカニズムとして BMP-Smad シグナル系の変化であることを確認する。

## 5. 代表的な研究成果

(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. Kohgo Y, Ohtake T, Ikuta K, Suzuki Y, Torimoto Y, Kato J. Dysregulation of systemic iron metabolism in alcoholic liver diseases. J Gastroenterol Hepatol.

- 23: S78-81, 2008.
2. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol*. 88: 7-15, 2008.
  3. 大竹孝明, 生田克哉, 高後裕. 【鉄代謝の臨床 鉄欠乏と鉄過剰 診断と治療の進歩】最近の話題 鉄と発癌. *日本内科学会雑誌*. 99巻:1277-1281, 2010.
  4. 大竹孝明. NAFLDにおける非トランスフェリン結合鉄(NTBI)測定意義に関する検討. *アルコールと医学生物学*. 29巻:110-115, 2010.
  5. 大竹孝明, 鈴木康秋, 高後裕. 【NASH/NAFLDのUp to Date】NASH/NAFLDの分子病態メカニズム 鉄関連分子動態と病態進展. *肝・胆・膵*. 60巻:915-921, 2010.
  6. 大竹孝明, 鈴木康秋, 高後裕. 【NASH/NAFLDのすべて 成因から栄養療法まで】NASH/NAFLDの診断・治療 診断法 血液・生化学的検査. *臨床栄養*. 116巻:672-676, 2010.
  7. 大竹孝明, 高後裕. 【肝疾患における血液生化学検査, 肝炎ウイルスマーカー, 腫瘍マーカーの見方】肝疾患における血液生化学検査の臨床的意義 フェリチン, 血清鉄, 鉄飽和度. *肝・胆・膵*. 60巻:587-594, 2010.

[学会発表] (計14件)

1. 大竹孝明, 鈴木康秋, 高後裕. NASHの鉄過剰蓄積におけるトランスフェリン受容体1の役割—臨床免疫組織化学およびマウスモデルでの検討—, 第94回日本消化器病学会総会(平成20年5月8日, 福岡)
2. Ohtake T, Miyoshi S, Abe M, Suzuki Y, Kohgo Y. Metabolic steatosis and alcohol-loading synergistically regulate the expression of iron-related molecules in mice liver. The Second USA-Japan Joint Workshop on Alcohol-Related Problems (September 17, 2008. Yokohama, Japan)
3. Ikuta K, Torimoto Y, Hosoki T, Jimbo J, Shindo M, Sato K, Ohtake T, Sasaki K, Kohgo Y. Changes of the Expressions of the Genes Involved in Iron Metabolism by the Iron Chelation Therapy in the Iron Overloaded Mouse Model. Annual Meeting of American Society of Hematology (December 6, 2008. San Francisco, U. S. A.)
4. 大竹孝明, 生田克哉, 高後裕. 肥満およびアルコール負荷によるマウスへブシジンの発現変化に関する検討, 第45回日本肝臓学会総会(平成21年6月4-5日, 神戸)
5. Ohtake T, Ikuta K, Sawada K, Abe M, Hosoki T, Miyoshi S, Suzuki Y, Sasaki K, Torimoto Y, Kohgo Y. Metabolic steatosis and alcohol-loading regulate the expression of transferrin receptor 1 and hepcidin in mice liver. 2009 International BioIron Society Meeting (June 7-11, 2009 Porto, Portugal)
6. 大竹孝明, 澤田康司, 阿部真美, 三好茂樹, 鈴木康秋, 高後裕. アルコールと肥満は相加的な鉄関連遺伝子発現異常を介して肝

- 内鉄過剰をもたらす—マウスモデルでの検討. 第44回日本アルコール・薬物医学会総会(平成21年9月8-9日, 横浜)
7. 三好茂樹. 脂肪負荷は鉄関連分子発現調節不全を介して酸化ストレスを誘導する—基礎的検討. JDDW 2009 第13回日本肝臓学会大会(平成21年10月15日, 京都)
  8. 大竹孝明, 生田克哉, 高後裕. NAFLDにおける鉄毒性の検討—非トランスフェリン結合鉄(NTBI)測定より—, 第96回日本消化器病学会総会(平成22年4月22日, 新潟)
  9. 澤田康司, 大竹孝明, 阿部真美, 鈴木康秋, 高後裕. マウス脂肪肝モデルにおける小腸鉄トランスporter発現の解析. 第46回日本肝臓学会総会(平成22年5月27日, 山形)
  10. 大竹孝明, 生田克哉, 長谷部拓夢, 中嶋駿介, 澤田康司, 阿部真美, 鈴木康秋, 田中宏樹, 佐々木勝則, 鳥本悦宏, 高後裕. 非アルコール性脂肪肝における非トランスフェリン結合鉄(NTBI)の検討. 第34回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会(平成22年9月11-12日, 東京)
  11. Ohtake T, Ikuta K, Hasebe S, Nakajima S, Sawada K, Abe M, Hosoki T, Suzuki Y, Sasaki K, Torimoto Y, Kohgo Y. Alcohol-loading and obesity regulate the expression of transferrin receptor 1 and hepcidin in mice liver. Falk Workshop (October 5-6 2010. Freiburg, Germany)
  12. 大竹孝明, 高後裕. 肥満とアルコール性肝障害における鉄代謝異常. 第45回日本アルコール・薬物医学会総会(平成22年10月8日, 小倉)
  13. 大竹孝明, 鈴木康秋, 高後裕. NAFLD患者における血清NTBI測定に関する検討. JDDW 2010 第14回日本肝臓学会大会(平成22年10月14日, 横浜)
  14. Ohtake T. NAFLD/NASH and Iron Metabolism. The 9th JSH Single Topic Conference “NASH 2010” (November 19 2010. Tokyo, Japan)

[図書] (計3件)

1. 大竹孝明, 高後裕. 中外医学社. NASH診療 best approach. 2008, 264
2. 大竹孝明. 最新医学社. アルコールと金属代謝, 50-59, 新しい診断と治療のABC 62 消化器9 アルコール性肝障害. 2009. 250.
3. 大竹孝明, 生田克哉, 高後裕. 日本臨床社. 肝・胆道系症候群(第2版) その他の肝・胆道系疾患を含めて 肝臓編(上) 遺伝と代謝 ヘモクロマトーシス. P451-457, 2010.

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)  
なし

○取得状況 (計0件)  
なし

[その他]

なし