

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590764

研究課題名（和文） C型肝炎ウイルス感染におけるミトコンドリア機能異常の機序の解明

研究課題名（英文） Study of Mitochondria dysfunction mechanism caused by HCV infection.

研究代表者

森屋 恭爾 (MORIYA KYOJI)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：00272550

研究成果の概要（和文）：C型肝炎ウイルス（HCV）コア蛋白が直接ミトコンドリア蛋白量に変化を与えていることを肝臓内ミトコンドリア蛋白定量を行うことにより明らかにした。これらの蛋白は新しいC型肝炎治療のターゲットとなるばかりでなく、発癌抑制の新しいターゲットとなる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Liver mitochondria proteomics analysis revealed that HCV core protein directly altered amount of several mitochondria proteins. These proteins may be useful targets of not only new hepatitis C therapy but also of hepatocellular carcinogenesis prevention

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：消化器病学

科研費の分科・細目：肝臓病

キーワード：HCV ミトコンドリア

1. 研究開始当初の背景

我々が作成したHCVコア遺伝子トランスジェニックマウスは肝臓脂肪化、肝細胞癌（Moriya et al. Nat Med 1998）、インスリン抵抗性（Gastroenterology 2004）脂質代謝異常（Moriya et al. Biophys Biochem Res Commun 2001）肝臓内酸化ストレス増加（Moriya et al. Cancer Res 2001）が認められ臨床像に極めて近い。またこれらの病態がミトコンドリア機能異常に起因すること

を現在まで示してきた。今回コア蛋白によるミトコンドリア機能異常の同定と分子レベルの機序の検討をミトコンドリアプロテオーム解析を用いて行った。

2. 研究の目的

HCVによる病態の特徴にミトコンドリア機能障害があることを示してきたが、ミトコンドリアそのものの蛋白組成を検討しHCVによる肝細胞障害機序を分子レベルで検討することにより、新しい治療のtargetとなる物質を同定する。

3. 研究の方法

① 3ヶ月齢 HCV core 遺伝子発現マウスとコントロールマウス肝臓および HCV core 蛋白発現培養肝細胞と非発現培養細胞についてミトコンドリア分画の2次元電気泳動検討と② 16ヶ月齢非発癌 HCV core 遺伝子発現オストランスジェニックマウス肝臓とコントロールマウス肝臓のミトコンドリア分画に対して (FDL-LC-MS/MS) proteomics analysis by fluorogenic derivatization-liquid chromatography-tandem mass spectrometry をおこないミトコンドリアプロテオーム解析を行い比較検討した。

4. 研究成果

3ヶ月齢および培養細胞の2次元電気泳動検討によって肝臓ミトコンドリア分画 prohibitin1 の発現変化が認められた。また16ヶ月齢非発癌 HCV core 遺伝子発現オストランスジェニックマウスに対しては武蔵野大学今井一洋教授による (FDL-LC-MS/MS) proteomics analysis by fluorogenic derivatization-liquid chromatography-tandem mass spectrometry をおこない肝臓ミトコンドリア分画において有意な蛋白量変化を認める蛋白質を複数認めた。Hydroxysteroid dehydrogenase, NADH-cytochrome b5 reductase などの増加と sterol carrier protein2 の減少を認めた。これらの蛋白変化は若年時マウスの prohibitin によるミトコンドリア機能障害、高齢マウスにおけるステロイドホルモンによる性差関与、電子伝達系障害によるミトコンドリア NADH/NAD 比の代償が関与している可能性が示唆され、新しい HCV 治療に結びつく target が複数得られた。

5. 主な発表論文等：全て査読有
(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 14 件

1) Liquid chromatographic separation of proteins derivatized with a fluorogenic reagent at cysteinyl residues on a non-porous column for differential proteomics analysis. Koshiyama A, Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Yazawa I, Imai K. J Chromatogr A. 2011 Jun 3;1218(22):3447-52. Epub 2011 Apr 4.

2) Reply to the Letter to the Editor 'Effect of treatment with polyunsaturated fatty acids on HCV- or diet-induced fatty liver. Koike K, Miyoshi H, Yotsuyanagi H, Moriya K. J Hepatol. 2011 Jun;54(6):1326. Epub 2011 Feb 4.

3) Evaluation of multiplex PCR using dual-priming oligonucleotide for the detection of vanA and vanB in vancomycin-resistant enterococci.

Nagai R, Saito R, Koyano S, Okamura N, Yokota H, Kitazawa T, Moriya K. Clin Chem Lab Med. 2011 Apr;49(4):751-2. Epub 2011 Jan 31

4) Pathogenesis of lipid metabolism disorder in hepatitis C: polyunsaturated fatty acids counteract lipid alterations induced by the core protein. Miyoshi H, Moriya K, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Fujinaga H, Goto K, Todoroki T, Suzuki T, Miyamura T, Matsuura Y,

Yotsuyanagi H, Koike K. J Hepatol. 2011 Mar;54(3):432-8. Epub 2010 Sep 22.

5) Lipid metabolism and liver disease in hepatitis C viral infection. Koike K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K. Oncology. 2010 Jul;78 Suppl 1:24-30. Epub 2010 Jul 8.

6) Hepatitis C virus core protein compromises iron-induced activation of antioxidants in mice and HepG2 cells. Moriya K, Miyoshi H, Shinzawa S, Tsutsumi T, Fujie H, Goto K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Koike K.

7) Animal models for hepatitis C and related liver disease. Koike K, Moriya K, Matsuura Y. Hepatol Res. 2010 Jan;40(1):69-82.

8) Tacrolimus ameliorates metabolic disturbance and oxidative stress caused by hepatitis C virus core protein: analysis using mouse model and cultured cells. Moriya K, Miyoshi H, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriishi K, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Koike K. Am J Pathol. 2009 Oct;175(4):1515-24. Epub 2009 Sep 3.

9) Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperon,

prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein. Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, Moriya K, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Miyamura T, Suzuki T, Koike K. Hepatology. 2009 Aug;50(2):378-86.

10) Analysis of plasmid-mediated multidrug resistance in Escherichia coli and Klebsiella oxytoca isolates from clinical specimens in Japan. Ode T, Saito R, Kumita W, Sato K, Okugawa S, Moriya K, Koike K, Okamura N. Int J Antimicrob Agents. 2009 Oct;34(4):347-50. Epub 2009 Jun 27.

11) Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K. Hepatol Res. 2009 Jul;39(7):657-63. Epub 2009 Apr 7.

12) Molecular characterizations of carbapenem and ciprofloxacin resistance in clinical isolates of Pseudomonas putida. Kumita W, Saito R, Sato K, Ode T, Moriya K, Koike K, Chida T, Okamura N. J Infect Chemother. 2009 Feb;15(1):6-12. Epub 2009 Mar 12.

13) Limitation of immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from

plasma in quantitative plasma proteomics. Ichibangase T, Moriya, Koike K, Imai K. Biomed Chromatogr. 2009 May;23(5):480-7.

14) Acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus after living donor liver transplantation: a retrospective cohort study. Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. BMC Infect Dis. 2008 Nov 11;8:155.

[学会発表] (計 1 件)

1) Kyoji Moriya HCV and hepatic steatosis The JSH single topic conference : NASH2010. Tokyo Japan. November, 8th, 2010

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森屋 恭爾 (MORIYA KYOJI)
東京大学・医学部附属病院・教授
研究者番号 : 272550

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし