

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11552

研究課題名(和文) 中鎖脂肪酸によるメタボリック肝発癌抑制とメタボリック症候群の改善効果の検討

研究課題名(英文) Inhibitory effects of medium-chain triglycerides in hepatocarcinogenesis and metabolic syndrome

研究代表者

細村 直弘 (Hosomura, Naohiro)

山梨大学・大学院総合研究部・助教

研究者番号：60402070

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)：MCTを添加する食餌をDEN投与による化学肝発癌動物モデルに投与し、肝発癌抑制効果を検討。ミンマウスにジエチルニトロアミンを投与しMCT添加餌および通常餌を摂取させた。マウスを犠牲死させ、肝発癌発症を比較した。腹腔内脂肪組織所見を免疫染色を用いて病理組織学的に比較検討した。肝における炎症性サイトカインならびにケモカインの発現、腹腔内脂肪組織におけるサイトカインの発現を検討した。MCT投与群で肝発癌は有意に抑制された。肝組織でのサイトカインとケモカイン発現が抑制された。化学肝発癌はMCT投与により、肝組織局所ならびに脂肪組織における抗炎症サイトカインの抗炎症効果により有意に抑制した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学物質誘発炎症性肝発癌は中鎖脂肪酸投与により有意に抑制された。その機序として、肝組織局所ならびに脂肪組織における抗炎症効果と考えられた。肝炎ウイルス感染に起因する肝発癌に減少傾向を認める中、現在、メタボリックシンドロームによるメタボリック肝発癌が急速に増加しており、その背景として、肝局所での炎症が原因となっている。今回の結果より中鎖脂肪酸の経口摂取によるメタボリックシンドロームの改善と肝発癌抑制が期待できる

研究成果の概要(英文)：A diet supplemented with MCT was administered to an animal model of chemical hepatocarcinogenesis induced by DEN administration to examine the inhibitory effect of MCT on hepatocarcinogenesis. Minn mice were administered diethylnitroamine and fed MCT-added and normal diets. Mice were sacrificed and hepatocarcinogenesis was compared. Intra-abdominal adipose tissue findings were compared histopathologically using immunostaining. The expression of inflammatory cytokines and chemokines in the liver and intraperitoneal adipose tissue was examined. Cytokine and chemokine expression was suppressed in liver tissue. Chemo-hepatocarcinogenesis was significantly inhibited by MCT treatment due to the anti-inflammatory effect of anti-inflammatory cytokines in the local liver tissue and adipose tissue.

研究分野：炎症免疫機構の解析

キーワード：臓器マクロファージ 肝類洞免疫 中鎖脂肪酸 肝発癌 メタボリックシンドローム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、増加傾向にあるメタボリック症候群をはいけいとした肝細胞癌発症には肝内の炎症が1つの原因と考えられる。したがって、抗炎症治療はメタボリック肝発癌を抑制する可能性がある。

2. 研究の目的

中鎖脂肪酸 (MCT) によるジエチルニトロサミン (DEN) 投与肝発癌抑制効果を検討した。

3. 研究の方法

検討 : 雄性 C3H/HeN 種マウス生後 14 日目に DEN を腹腔内投与 (20mg/kg) し化学肝発癌モデルを作製し、MCT (C = 8、octanate) を添加した食餌、あるいは通常餌 [脂肪成分はコーン油 (= 6 ; リノール酸を主成分とする)] を自由摂取させ、肝発癌率、腫瘍数、腫瘍最大径について 2 群間で比較検討した。また肝組織における炎症性サイトカインならびにケモカインの発現を検討した。

検討 : 中鎖脂肪酸投与による腹腔内脂肪への影響を検討する目的で、採取した腹腔内脂肪組織を病理組織学的に形態評価した。また、脂肪抽出液中の adipocytokine 発現程度を比較検討した。

検討 : MCT の代謝産物であるケトン体の腫瘍細胞の増殖抑制効果を検討するため、マウス血漿中のケトン体 -HB 濃度を測定した。また、マウス肝細胞癌株 MH134 細胞に -HB を種々の濃度 (0, 200, 2000 μ g/ml) で添加して共培養し、Day3 ならびに Day7 で細胞数を計測した。

4. 研究成果

検討 : Control 群 (通常餌) と比較し、MCT 群で肝における腫瘍数、腫瘍最大径は低値を示した。また 4-hydroxynonenal 免疫組織染色では、MCT 群における染色陽性率は減少し、脂質過酸化反応が抑制されていることが示唆された。肝組織における TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IFN- γ 、MCP-1、MIP-2 の発現は MCT 群において Control 群と比して減少を認めた。

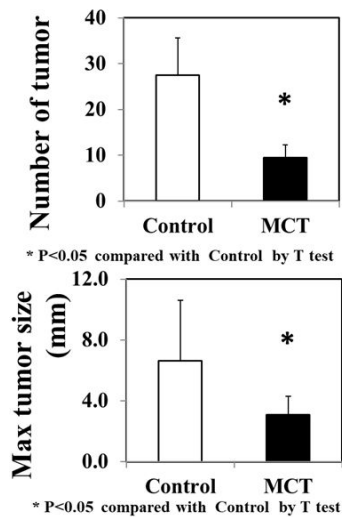
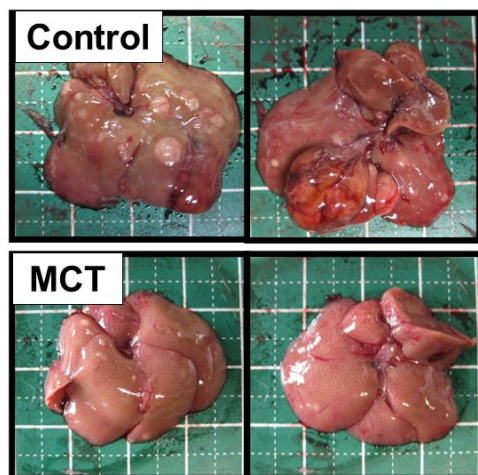
検討 : MCT 群では Control 群に比して、有意に体重増加の抑制が認められた。腹腔内脂肪組織の病理組織学所見では、脂肪細胞の肥大化が抑制され、一視野あたりの細胞数増加を認めた。また脂肪組織における adiponectin、leptin 発現は、MCT 群において増加を認めた。

検討 : 血漿中ケトン体 (-HB) 濃度は MCT 群で増加を認めた。-HB を添加した MH134 細胞の共培養では、-HB 添加群において Day3、Day7 とともに細胞数の増加抑制が認められた。

【考察】

MCT は肝臓での抗炎症ならびに抗酸化ストレス作用、脂肪組織での adipocytokine の発現増

加、また MCT 代謝産物であるケトン体による抗腫瘍効果により肝癌の増殖過程を抑制することが示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

なし

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	河野 寛 (Kono Hiroshi Kono) (40322127)	山梨大学・大学院総合研究部・特任准教授 (13501)	

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