

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590889

研究課題名(和文) 視床下部と自律神経系による代謝調節機構の解明：個体・細胞レベルでの検討

研究課題名(英文) Regulation of metabolism related to the gastrointestinal tract via hypothalamus and autonomic nerves: in vivo and in vitro studies

研究代表者

藤本 一真 (Fujimoto, Kazuma)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：50181392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：消化管と視床下部をとの関連を形態の維持、代謝調節機構という観点から検討した。ラットの実験において視床下部が小腸粘膜の増殖とアポトーシスを制御し恒常性維持に重要であることが判明した。膵臓、肝臓の形態恒常性維持に重要な働きをしていることが判明した。経口摂取した脂肪と消化管形態の恒常性の維持との関連を明確にし、中枢神経系の関与を明確にした。培養細胞を用いてアポトーシス関連の細胞内シグナル伝達系について検討し、各種の増殖因子の発現との関連を明確にした。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to examine the relationship between hypothalamic function and mucosal growth regulation of the gastrointestinal tract. The hypothalamus regulated mucosal growth and apoptosis of the rat intestinal mucosa, and the regulation was also important in the pancreas and liver. Dietary fat was crossly related to maintenance of the mucosa in the gastrointestinal tract, and the hypothalamus partly regulated the mechanism induced by dietary fat. The present study demonstrated that signal transduction related to apoptosis and cell growth was partly controlled by the hypothalamus in the in vitro study.

研究分野：内科(消化器内科)

キーワード：中枢神経 小腸 肝臓 消化管粘膜 アポトーシス 増殖因子 脂肪摂取 シグナル伝達

### 1. 研究開始当初の背景

消化管の恒常性維持や生理機能の維持に対する視床下部諸核との関連の検討は、様々な実験動物で可能性が考えられており、機序に関する検討は当研究室が中心で行っており、国内外から注目を集めるものである。

アポトーシスは増殖機構ともに形態維持に重要な働きをしているが、生理機能との関連を明確にした研究は少ない。

### 2. 研究の目的

今回は小腸、膵臓、肝臓を中心に消化管の生理機能に及ぼす視床下部諸核の関与とその機序を検討する。

### 3. 研究の方法

栄養素の消化吸収機構において重要な働きをしているのが小腸粘膜で、消化吸収では絨毛形態等の吸収面積の維持が不可欠である。小腸においては形態の恒常性の維持に増殖機構と共に定常的な細胞の死としてのアポトーシスが重要な役割をはたしている。小腸、膵臓、肝臓の形態と機能の両者に及ぼす視床下部諸核の関与を明らかにすることを目標とし、代謝調節機構におよぼす中枢神経系の関与を明確にした。従来用いてきた *in vitro* の実験系に加えて、小腸幹細胞培養系を中心とした培養系を用いて以下を検討した。

- i) 視床下部諸核への液性物質の微量注入と破壊の小腸、膵臓、肝臓等の増殖機構への影響
- ii) 初代培養細胞を用いた胃粘膜細胞、小腸粘膜細胞、肝細胞、膵臓細胞の再構築モデルを用いて *in vivo* で得られた実験結果の妥当性

### 4. 研究成果

- i) ラットの試験において視床下部が小腸粘膜の増殖とアポトーシスを制御しており、小腸粘膜の恒常性維持に重要であることが判明した。更に膵臓、肝臓の形態恒常性維持にも重要な働きをしていることを明らかにした。
- ii) オリーブ油、コーン油、牛脂を中心に各種の脂肪摂取が消化管形態の恒常性の維持に重要な働きをしていることを明確にし、その維持機構の一部に中枢神経系が関与していることが判明した。
- iii) 各種の細胞核純化を行いアポトーシスに関連する細胞内のシグナル伝達

系について検討し、各種の増殖因子の発現との関連を明確にした。

### 5. 主な発表論文等

(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 22 件)

1. Tominaga N, Gotoda T, Hara M, Hale MD, Tsuchiya T, Matsubayashi J, Kono S, Kusano C, Itoi T, Fujimoto K, Moriyasu F, Grabsch HI. Five biopsy specimens from the proximal part of the tumor reliably determine HER2 protein expression status in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015 May 19 [Epub ahead of print] (査読有)
2. Takashima T, Kishi T, Onozawa K, Rikitake S, Miyazono M, Otsuka T, Irie H, Iwakiri R, Fujimoto K, Ikeda Y. Significance of technetium-99m human serum albumin diethylenetriamine pentaacetic Acid scintigraphy in patients with nephrotic syndrome. *PLoS One*. 10:e012303, 2015. (査読有)
3. Takahashi H, Ono M, Hyogo H, Tsuji C, Kitajima Y, Ono N, Eguchi T, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T, Anzai K, Eguchi Y. Biphasic effect of alcohol intake on the development of fatty liver disease. *J. Gastroenterol.*, 2015 Mar 3 [Epub ahead of print] (査読有)
4. Yamaguchi D, Sakata Y, Tsuruoka N, Shimoda R, Higuchi T, Sakata H, Fujimoto K, Iwakiri R. Characteristics of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding taking antithrombotic agents. *Dig. Endosc.* 27: 30-36, 2015 (査読有)
5. Oza N, Takahashi H, Eguchi Y, Kitajima Y, Kuwashiro T, Ishibashi E, Nakashita S, Iwane S, Kawaguchi Y, Mizuta T, Ozaki I, Ono N, Eguchi T, Fujimoto K, Anzai K. Efficacy of ezetimibe for reducing serum low-density lipoprotein cholesterol levels resistant to lifestyle intervention in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Res.* 44: 812-817, 2014. (査読有)
6. Kuwashiro T, Mizuta T, Kawaguchi Y, Shinji I, Takahashi H, Oza N, Oeda S, Isoda H, Eguchi Y, Ozaki I, Anzai K, Fujimoto K. Impairment of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C is associated with insulin resistance. *J. Gastroenterol.* 49: 317-323, 2014. (査読有)

7. Taketani H, Sumida Y, Tanaka S, Imajo K, Yoneda M, Hyogo H, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Kanemasa K, Chayama K, Itoh Y, Yoshikawa T, Saibara T, Fujimoto K, Nakajima A; Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). The association of insomnia with gastroesophageal reflux symptoms in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol.* 49:1163-1174, 2014. ( 査読有 )
8. Higuchi T, Iwakiri R, Hara M, Shimoda R, Sakata Y, Nakayama A, Kenta Nio K, Yamaguchi S, Yamaguchi D, Watanabe A, Takutagawa T, Sakata H, Fujimoto K. Low-dose aspirin and comorbidities are significantly related to bleeding peptic ulcers in elderly patients compared with nonelderly patients in Japan. *Intern. Med.* 53: 367-373, 2014. ( 査読有 )
9. Takashima T, Sakata Y, Iwakiri R, Shiraishi R, Oda Y, Inoue N, Nakayama A, Toda S, Fujimoto K. Feeding with olive oil attenuates inflammation in dextran sulfate sodium-induced colitis in rat. *J. Nutr. Biochem.* 25:186-192, 2014 ( 査読有 )
10. Oda Y, Onishi H, Sakemi T, Fujimoto K, Koizumi S. Improvement in medical students' communication and interpersonal skills as evaluated by patient satisfaction questionnaire after curriculum reform. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 55: 72-77, 2014. ( 査読有 )
11. Sakata N, Sakata Y, Shimoda R, Sakata H, Iwakiri R, Fujimoto K, Mizuguchi M, Irie H, Shimoda Y, Noshiro H. Repeated screening with fecal immunochemical tests reduced the incidence of colorectal cancers in Saga, Japan. *Hepato-Gastroenterology* 61: 1224-1228, 2014 ( 査読有 )
12. Kessoku T, Ogawa Y, Yoneda M, Imajo K, Sumida Y, Eguchi Y, Fujii H, Hyogo H, Ono M, Suzuki Y, Kawaguchi T, Chayama K, Tanaka S, Fujimoto K, Anzai K, Saibara T, Sata M, Itoh Y, Nakajima A, Okanoue T; Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). Simple scoring system for predicting cirrhosis in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 20:10108-10114, 2014 ( 査読有 )
13. Tanaka K, Hyogo H, Ono M, Takahashi H, Kitajima Y, Ono N, Eguchi T, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T, Anzai K, Eguchi Y; Japan Study Group of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Upper limit of normal serum alanine aminotransferase levels in Japanese subjects. *Hepatol. Res.* 44: 1196-1207, 2014 ( 査読有 )
14. Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, Sumida Y, Eguchi Y, Fujii H, Ono M, Kawaguchi T, Imajo K, Aikata H, Tanaka S, Kanemasa K, Fujimoto K, Anzai K, Saibara T, Sata M, Nakajima A, Itoh Y, Chayama K, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J. Gastroenterol.* 49: 1477-1484, 2014 ( 査読有 )
15. Yamaguchi D, Sakata Y, Tsuruoka N, Shimoda R, Higuchi T, Sakata H, Fujimoto K, Iwakiri R. Upper gastrointestinal bleeding in Japanese patients prescribed antithrombotic drugs: differences in trends over time. *Hepato-Gastroenterology* 61: 1055-1062, 2014 ( 査読有 )
16. Eguchi H, Eguchi Y, Fujiwaka M, Nishii M, Tokushima Y, Eguchi N, Tago M, Sakanishi Y, Tomonaga M, Yoshioka T, Hyakutake M, Emura S, Fujimoto K, Sugioka T, Yamashita S. Arm span-height difference is correlated with gastroesophageal reflux symptoms in aged Japanese subjects. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 52: 89-93, 2013. ( 査読有 )
17. Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Ono M, Suzuki Y, Kawaguchi T, Aoki N, Sata M, Kanemasa K, Kohgo Y, Saibara T, Chayama K, Itoh Y, Yoshikawa T, Anzai K, Fujimoto K, Okanoue T, Nakajima A; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. *J. Gastroenterol.* 48:1051-1060, 2013. ( 査読有 )
18. Nakano R, Iwakiri R, Ikeda Y, Kishi T, Tsuruoka N, Shimoda R, Sakata Y, Yamaguchi K, Fujimoto K. Factors affecting short- and long-term effects of leukocyte removal therapy in active ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 28:303-308, 2013. ( 査読有 )
19. Nakashita S, Eguchi Y, Mizuta T, Kuroki S, Ono N, Eguchi T, Anzai K, Fujimoto K. Evaluation narcotic analgesic use and

survival time in terminal stage liver diseases compared with lung cancer: retrospective chart review. J. Clin. Biochem. Nutr. 57:241-243, 2013. (査読有)

20. Nishijima-Matsunobu A, Aoki S, Uchihashi K, Fujimoto K, Toda S. Three-dimensional culture model for analyzing crosstalk between adipose tissue and hepatocytes. Cell Tissue Res. 352:611-621, 2013. (査読有)
21. Kitajima Y, Hyogo H, Sumida Y, Eguchi Y, Ono N, Kuwashiro T, Tanaka K, Takahashi H, Mizuta T, Ozaki I, Eguchi T, Kimura Y, Fujimoto K, Anzai K; Japan Nonalcoholic Fatty Liver Disease Study Group (JSG-NAFLD). The severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with substitution of adipose tissue in skeletal muscle. J. Gastroenterol. Hepatol. 28:1507-1514, 2013. (査読有)
22. Oeda S, Mizuta T, Isoda H, Kuwashiro T, Iwane S, Takahashi H, Kawaguchi Y, Eguchi Y, Ozaki I, Tanaka K, Fujimoto K. Survival advantage of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: comparison with ethanol injection. Hepato-Gastroenterology 60: 1399-1404, 2013. (査読有)

〔学会発表〕(計 10 件)

1. 中山敦史、岩切龍一、藤本一眞．生活習慣病と脂質・胆汁酸代謝：脂肪組織は IGF-1 を介して食道扁平上皮癌の増殖、浸潤、分化を促進し、アポトーシスを抑制する．第 56 回日本消化器病学会大会．2014.10.23-26 (神戸) 日消誌 111(Supple): A640 (シホジウム)
2. 高島 利、長家智子、坂田資尚、中山敦史、岩切龍一、藤本一眞．DSS 腸炎モデルへのオリーブオイル長期投与の炎症、細胞増殖、大腸発癌におよぼす影響．第 45 回日本消化器病学会総会．2014.11.22 (東京) 消化と吸収 37:52
3. 高島 利、長家智子、坂田資尚、中山敦史、岩切龍一、藤本一眞．DSS 腸炎モデルにおけるオリーブオイルの炎症と細胞増殖に対する効果．第 11 回日本消化器病学会総会学術集会 2015.2.13-4 (東京) 抄録集 225
4. Nio K, Yamaguchi S, Yamaguchi D, Sakata Y, Shimoda R, Sakata H, Iwakiri R, Fujimoto K. The analysis of risk factors for ischemic colitis in Saga University Hospital

in Saga. 21st United European Gastroenterology Week. 2013.10.12-16 (Berlin) Abstract: A532

5. Yamaguchi S, Nio K, Yamaguchi D, Sakata Y, Shimoda R, Sakata H, Iwakiri R, Fujimoto K. Change of therapeutic approach for gastric cancers picked up by Xray screening in Saga. 21st United European Gastroenterology Week. 2013.10.12-16 (Berlin) Abstract: A416
6. Sakata Y, Fujimoto K. Risk factors for proton pump inhibitor resistance in functional dyspepsia and non-erosive reflux disease in 2 clinical trials in Japan multicenter. 4th Asian Pacific Single Topic Conference on Functional GI Disorders. 2014.1.10-12 (Philippines) Abstract: 46
7. Watanabe T, Higuchi K, Kato M, Fujishiro M, Kinoshita Y, Iwakiri R, Umegaki E, Sugisaki N, Okada Y, Ogawa H, Arakawa T, Fujimoto K. Prevention at recurrence of gastric and duodenal ulcers by rabeprazole in patients taking low-dose aspirin – a phase 2/3, randomized, parallel -group, double-blind, double-dummy, active-controlled, multicenter study. Digestive Disease Week 2014. 2014.5.3-6 (Chicago) Abstract: A217
8. Watanabe M, Yoshimura N, Motoya S, Tominaga K, Iwakiri R, Watanabe K, Hibi T. AJM300, an oral  $\alpha 4$  integrin antagonist, for active ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2A study. Digestive Disease Week 2014. 2014.5.3-6 (Chicago) Abstract: A138
9. Umegaki E, Kato M, Takeda H, Tominaga K, Kusunoki H, Furuta K, Sakurai K, Okada T, Kinoshita Y, Haruma K, Takahashi S, Higuchi K, Kusano M, Fujimoto K, Arakawa T. Clinical characteristics of elderly patients with PPI-refractory NERD from the G-PRIDE study who responded to Rikkunshito. Digestive Disease Week 2014. 2014.5.3-6 (Chicago) Abstract: A231
10. Tanaka Y, Hidaka H, Yamaguchi D, Sakata Y, Shimoda R, Sakata H, Iwakiri R, Fujimoto K. Relatively high prevalence of endoscopic reflux esophagitis in young healthy Japanese volunteers. Digestive Disease Week 2014. 2014.5.3-6 (Chicago)

〔図書〕(計 1 件)

坂田祐之、藤本一眞：吸収不良症候群．菅野健太郎、上西紀夫、井廻道夫、編：消化器疾患最新の治療 2013-2014．187-189．南江堂．東京 2013．

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

佐賀大学医学部消化器内科

[www.shokaki.med.saga-u.ac.jp/](http://www.shokaki.med.saga-u.ac.jp/)

## 5．研究組織

### (1)研究代表者

藤本一眞（Fujimoto Kazuma）

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：50181392

### (2)研究分担者

岩切龍一（Iwakiri Ryuichi）

佐賀大学・医学部・准教授

研究者番号：70232642

### (3) 研究分担者

戸田修二（toda syuji）

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：80188755