

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790307

研究課題名(和文) マウス門脈枝結紮による代償性肝増殖におけるNrf2の役割

研究課題名(英文) Role of Nrf2 in compensatory liver proliferation after portal vein branch ligation in mice

研究代表者

田口 恵子 (Taguhi, Keiko)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：20466527

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：肝臓がんでは外科的な肝切除が有効な治療であるが、広範囲に及ぶ肝切除は肝不全をもたらす可能性がある。門脈塞栓術は肝肥大を促進して肝機能を高めるので、肝切除後の肝不全を予防するために肝切除前に施行される。しかし、門脈塞栓術の分子機構はよく分かっていなかった。本研究では、門脈塞栓術の代用として門脈枝結紮をマウスに施行して、転写因子Nrf2が非結紮肝における肝増殖に貢献することを見出した。さらに、Nrf2活性化剤と事前投与すると、門脈枝結紮による肝肥大を促進する効果があることを明らかとした。よって、Nrf2活性化剤は肝切除を必要とする肝臓がん患者に有効な薬剤として利用できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Hepatectomy is a standard therapy in liver cancer patients. Massive hepatectomy is possible to lead to liver failure. Portal vein embolization increases liver size and reduces complications. Therefore, portal vein embolization is accepted before hepatectomy to prevent liver failure. Molecular mechanisms in portal vein embolization remain elusive. In this study, portal vein branch ligation is performed in mice. We found that a transcription factor Nrf2 contributes to liver proliferation. Furthermore, a pre-treatment of an Nrf2 activator accelerates liver hypertrophy after portal vein branch ligation. An Nrf2 activator may be effective for enhancement of hypertrophy after portal vein embolization in liver cancer patients.

研究分野：生化学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：Nrf2 肝臓 増殖

1. 研究開始当初の背景

肝細胞がんや進行胆道がん症例は、拡大肝葉切除手術によりその治療成績は向上しつつある。しかし、大量の肝切除により肝不全などの合併症が引き起こされ、これが在院死の主因のひとつとなっている。このため、拡大肝葉切除手術により大量の肝切除が予定される場合、術後の肝不全を予防するための術前処置として、門脈塞栓術が施行される。切除予定部の門脈を選択的に塞栓すると、塞栓肝が萎縮し、代償的な非塞栓肝の機能的・形態的变化が促されるために残肝機能の向上が得られる。非塞栓肝では、肝細胞の DNA 合成や増殖マーカーが上昇することや、門脈塞栓前後の容積増大における機能的・形態的变化の報告はあるが、なぜ門脈塞栓により非結紮肝が増殖するのか、その詳細な分子機構は明らかでなかった。

2. 研究の目的

肝細胞の増殖に寄与すると考えられる Keap1-Nrf2 システムに着目した。ヒト門脈塞栓の代用としてマウスに門脈枝結紮を施行して、転写因子 Nrf2 が門脈塞栓における肝肥大に貢献するか否かについて調べた。Nrf2 の貢献が明らかとなった場合は、臨床応用を目指して、薬剤による Nrf2 の活性化が門脈枝結紮による肝肥大に効果を発揮するかどうかを調べることを目的とした。

3. 研究の方法

野生型マウス、Nrf2 欠失マウス、Nrf2 の活性を制御する Keap1 欠失マウスを用いて、ヒト門脈塞栓術の代用として門脈枝結紮モデルを作製した。血液生化学解析、肝臓における遺伝子・タンパク質発現解析および組織学的解析を行った。

4. 研究成果

Nrf2 が活性化していると門脈枝結紮後に著しく肝肥大が亢進した。この肝肥大の亢進は肝細胞の増殖の持続が関与していた。また、Nrf2 活性化に関与する増殖シグナルである PI3K-Akt の活性化が認められた。さらに、Nrf2 活性化剤の投与により、門脈枝結紮時の肝肥大が亢進することが明らかとなった。この結果は、門脈塞栓に Nrf2 活性化剤を併用することによって、肝切除前により安定した肝肥大をもたらす可能性を示している。よって本研究では、Nrf2 活性化剤を臨床に応用するために基礎的な知見を得ることができたと考えている。本研究成果は、肝臓研究で著名な Hepatology 誌に発表した (Shirasaki & Taguchi et al., 2014)。

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 13 件)

1. Taguchi K, Hirano I, Itoh T, Tanaka M, Miyajima A, Suzuki A, Motohashi H, Yamamoto M. Nrf2 Enhances Cholangiocyte Expansion in Pten-Deficient Livers. Mol Cell Biol 34(5): 900-913 (2014) 査読あり

2. Shirasaki K*, Taguchi K*, Unno M, Motohashi H, Yamamoto M. Nrf2 Promotes Compensatory Liver Hypertrophy after Portal Vein Branch Ligation in Mice. Hepatology (2014) in press 査読あり

3. Miyazaki Y, Shimizu A, Pastan I, T Taguchi K, Naganuma E, Suzuki T, Hosoya T, Yokoo T, Saito A, Miyata T, Yamamoto M, Matsusaka T. Keap1 inhibition attenuates glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 29(4):783-791 (2014) 査読あり

4. Pekovic-Vaughan V, Gibbs J, Yoshitane H, Yang N, Pathirana D, Guo B, Sagami A, Taguchi K, Bechtold D, Loudon A, Yamamoto M, Chan J, van der Horst GT, Fukada Y, and Meng AJ. The circadian clock regulates rhythmic activation of the NRF2/glutathione-mediated antioxidant defense pathway to modulate pulmonary fibrosis. Genes Dev 28(6):548-560 (2014) 査読あり

5. Himori N, Yamamoto K, Maruyama K, Ryu M, Taguchi K, Yamamoto M, Nakazawa T. Critical role of Nrf2 in oxidative stress-induced retinal ganglion cell death. J Neurochem 127(5): 669-680 (2013) 査読あり

6. Hayashi R, Himori N, Taguchi K, Ishikawa Y, Uesugi K, Ito M, Duncan T, Tsujikawa M, Nakazawa T, Yamamoto M, Nishida K. The role of the Nrf2-mediated defense system in corneal epithelial wound healing. Free Radic Biol Med 61C:333-342 (2013) 査読あり

7. Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Tokushige K, Ueda T, Harada N, Taguchi K, Hashimoto E, Itoh K, Ishii T, Utsunomiya H, Yamamoto M, Shoda J. Nrf2 inhibits hepatic iron accumulation and counteracts oxidative stress-induced liver injury in nutritional steatohepatitis. J Gastroenterol 47(8):924-935 (2012) 査読あり

8. Mitsuishi Y*, Taguchi K*, Kawatani Y, Shibata T, Nukiwa T, Aburatani H, Yamamoto

M, Motohashi H. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming, *Cancer Cell* 22(1):66-79 (2012, *co-author) 査読あり <Cancer Cell Best of 2012>

9. Taguchi K, Fujikawa N, Komatsu M, Ishii T, Unno M, Akaike T, Motohashi H, and Yamamoto M. Keap1 degradation by autophagy for the maintenance of redox homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(34):13561-13566 (2012) 査読あり

10. Shanab AY, Nakazawa T, Ryu M, Tanaka Y, Himori N, Taguchi K, Yasuda M, Watanabe R, Takano J, Takaomi S, Minegishi N, Miyata T, Abe T, Yamamoto M. Metabolic stress response implicated in diabetic retinopathy: the role of calpain, and the therapeutic impact of calpain inhibitor. *Neurobiol Dis* 48(3):556-567 (2012) 査読あり

11. 光石陽一郎、田口恵子、本橋ほづみ 転写因子 Nrf2 はグルコースとグルタミンの代謝を変化させて代謝リプログラミングを促進する、*ライフサイエンス 新着論文レビュー* (2012) 査読なし
<http://first.lifesciencedb.jp/archives/5262>

12. 田口恵子、山本雅之 シグナル伝達研究の最前線 2012-2013、第2章7節「活性酸素種や親電子性物質によるシグナル伝達」『*実験医学*』2012増刊号、30(5):759-765、羊土社 (2012) 査読なし

13. 田口恵子、本橋ほづみ 活性酸素・ガス状分子による恒常性制御と疾患、第3章6節「代謝リプログラミングにおける酸化ストレス応答機構の役割」『*実験医学*』2012増刊号、30(17):2814-2821、羊土社 (2012) 査読なし

〔学会発表〕(計25件)

1. Keiko Taguchi, Hozumi Motohashi, Masayuki Yamamoto. Nrf2 enhances cholangiocyte expansion in Pten-deficient livers. *The Environmental Response IV*, 30, Sendai, 2014 Feb 28-Mar 2

2. 田口恵子、本橋ほづみ、鈴木聡、山本雅之 Pten と Keap1-Nrf2 システムの破綻が引き起こす肝病態の解析、平成 25 年度個別レベルでのがん研究支援活動ワークショップ、P-2、大津、2014 年 2 月 17-18 日

3. 田口恵子、藤川奈々子、本橋ほづみ、山本雅之 オートファジーによる Keap1 タンパク質分解とレドックス恒常性維持、GCOE シン

ポジウム、仙台、2013 年 2 月 1 日

4. Keiko Taguchi, Hozumi Motohashi, Masayuki Yamamoto. Reciprocal activation between Nrf2 and a proliferative signaling in liver, 1st International Symposium on Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling. The Auditorium, The Institute of Medical Science, Tokyo. 2013 Feb 1-2

5. 田口恵子、白崎圭一、本橋ほづみ、山本雅之 Nrf2 は門脈枝結紮による代償的肝肥大を促進する、新学術領域研究「修飾シグナル病」領域推進会議、15、白金台、2014 年 1 月 25 日

6. 田口恵子、山本雅之、本橋ほづみ 転写因子 Nrf2 は Pten 欠損肝臓において胆管増生を促進する、加齢医学研究所第 141 回集談会、8、仙台、2014 年 1 月 17 日

7. 田口恵子、白崎圭一、本橋ほづみ、山本雅之 門脈枝結紮による代償的肝肥大における Nrf2 の役割、新学術研究「修飾シグナル病」若手ワークショップ、伊香保、8-1、2013 年 10 月 21-23 日

8. 田口恵子、本橋ほづみ、伊藤暢、田中稔、宮島篤、山本雅之 肝毒性物質による肝肥大における転写因子 Nrf2 の役割、フォーラム 2013: 衛生薬学・環境トキシコロジー、07-3、博多、2013 年 9 月 11-13 日

9. 田口恵子、本橋ほづみ、伊藤暢、田中稔、宮島篤、山本雅之 肝毒性物質による肝肥大における Nrf2 の貢献、第 86 回日本生化学会、2P-246、横浜、2013 年 9 月 11-13 日

10. 田口恵子 酸化ストレス応答機構 Keap1-Nrf2 システムと肝病態、第 12 回生物化学若手研究者セミナー『酸化ストレスに回答機構研究の展開』、仙台、2013 年 9 月 7 日

11. 田口恵子 肝疾患における Nrf2 の機能解析、第 6 回レドックス・ライフイノベーション第 170 委員会、弘前、2013 年 8 月 22-23 日

12. 田口恵子 転写因子 Nrf2 の制御破綻が引き起こす肝病態、平成 25 年度「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」公開シンポジウム、東京、2013 年 8 月 22 日

13. 田口恵子、本橋ほづみ、山本雅之 肝毒性物質による肝肥大における Nrf2 の貢献、新学術領域研究「修飾シグナル病」領域推進会議、10、白金台、2013 年 7 月 5 日

14. 田口恵子 肝疾患における転写因子

Nrf2の機能変化、新学術領域研究「修飾シグナル病」領域推進会議、白金台、2013年7月5-6日

15. Keiko Taguchi, Hozumi Motohashi, Masayuki Yamamoto. Nrf2 enhances a hepatotoxin-induced hepatic cell expansion. The XIII International Congress of Toxicology (ICT2013), P2-192, Seoul, Korea, 2013 June 30-July 4

16. Keiko Taguchi, Hozumi Motohashi, Masayuki Yamamoto. Reciprocal activation between Nrf2 and a proliferative signaling in liver. Kumamoto University Core Research Project B “Center for Frontier Research on Life Style and Stress Signal” and Grants-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (Research in a Proposed Research Area), MEXT, Japan “Signaling Functions of Reactive Oxygen Species” Joint Symposium, Kumamoto, 2012 Dec 18

17. 田口恵子、本橋ほづみ、山本雅之 肝臓における2つの Nrf2 活性制御機構と胆管形成、第85回日本生化学会、3T14-09(3P-641)、福岡、2012年12月14-16日

18. 田口恵子、本橋ほづみ、山本雅之 肝臓における2つの Nrf2 活性制御機構と胆管形成、フォーラム 2012:衛生薬学・環境トキシコロジー、07-3、名古屋、2012年10月25-26日

19. 田口恵子 PI3K 経路により変化する転写因子 Nrf2 の機能、がん・エピゲノム研究会、仙台、2012年10月24日

20. 田口恵子、藤川奈々子、本橋ほづみ、山本雅之 レドックス恒常性維持に重要なオートファジーによる Keap1 タンパク質の分解、2012年度新学術領域研究「修飾シグナル病」若手ワークショップ、湯河原、2012年10月3-5日

21. Keiko Taguchi, Nanako Fujikawa, Hozumi Motohashi, Masayuki Yamamoto. Keap1-Nrf2 system for maintenance of redox homeostasis. Symposium “Molecular toxicology: update”, AS3-4, The 6th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX-VI), Sendai, 2012 July 17-20

22. Keiko Taguchi, Hozumi Motohashi, Masayuki Yamamoto. Crosstalk between Keap1-Nrf2 system and Pten-PI3K-Akt signaling regulates cellular proliferation and differentiation. The

33rd NAITO Conference “Oxygen Biology: Hypoxia, Oxidative Stress and Diseases”, PS[11]-34, Sapporo, 2012 June 26-29

23. Keiko Taguchi, Nanako Fujikawa, Hozumi Motohashi, Masayuki Yamamoto. Keap1 Degradation by Autophagy for the Maintenance of Redox Homeostasis. UK-Japan Research Exchange Symposium Molecular Mechanisms of Stress Response in Disease, P-09, Tsukuba, 2012 April 6-7

24. 田口恵子、本橋ほづみ、山本雅之 Keap1-Nrf2 システムと PI3K-Akt 経路のクロストークと肝病態、2012年度新学術領域「転写代謝システム」班会議、つくば、2012年7月2-4日

25. 田口恵子、本橋ほづみ、山本雅之 Keap1-Nrf2 システムと Pten-PI3K-Akt シグナルのクロストークは肝臓における細胞増殖と分化を制御する、GCOE 冬の合宿 2012、秋保、2012年2月4-5日

〔図書〕(計 1件)

田口恵子 毒性の科学-分子・細胞から人間集団まで、第2章3節 Keap1-Nrf2 システムと毒物の解毒・排泄、東京大学出版会、28-33 (2014) 査読あり

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
東北大学加齢医学研究所遺伝子発現制御分野
<http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/ger/>

東北大学大学院医学系研究科医化学分野
<http://www.dmbc.med.tohoku.ac.jp/offici>

al/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田口 恵子 (TAGUCHI, Keiko)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：20466527

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：