

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861189

研究課題名(和文) 走査型蛍光X線顕微鏡を用いた肝硬変患者における鉄分布の意義

研究課題名(英文) Novel assessment of hepatic iron distribution by synchrotron radiation X-ray fluorescence microscopy

研究代表者

木下 秘我 (Kinoshita, Hisoka)

神戸大学・医学部附属病院・特命助教

研究者番号：00645210

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：2014年5月と11月の2回にわたり、茨城県つくば市にある放射光科学研究施設(PF)において、走査型蛍光X線顕微鏡を用いて測定を行った。酸化ストレスが原因で線維化が進展すると言われているNASHによる肝硬変と、酸化ストレスが関与しないと言われているB型肝炎による肝硬変について鉄分布のマーキングを行ったところ、NASHの方は偽小葉辺縁に鉄が集積する傾向があり、B型肝炎の方は一定の分布を示さなかった。この結果より、酸化ストレスが関与するNASHでは、繊維化の進行は偽小葉より開始する可能性があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Excess iron deposition in the liver is known to be hepatotoxic and may exacerbate liver injury. However, little is known about iron distribution in the lobule because of the lack of a highly sensitive detection method. The aim of this study is to determine iron distribution in the lobule of human liver by means of synchrotron radiation X-ray fluorescence (SRXRF) microscopy. Mapping of the trace elements was done with use of SRXRF microscopy. Iron deposits in the periportal area were more intense than those in the centrilobular area in the cirrhotic liver with NASH, suggesting that hepatocytes in the periportal area may be predominantly primed by iron-induced free radical damage. In conclusion, elemental mapping by SRXRF microscopy was a highly sensitive method for the detection and mapping of elements such as iron in liver sections.

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：放射線

1. 研究開始当初の背景

微量元素である鉄は、DNA 合成、酸素輸送、エネルギー産生のためには必須であるが、過剰の鉄は活性酸素による臓器障害を引き起こすことが知られている。特に C 型肝炎患者の肝臓では鉄蓄積が亢進し、酸化ストレスによる肝細胞障害が惹起されることが判明している。

2. 研究の目的

本研究は、走査型蛍光 X 線顕微鏡を用いてマウス肝硬変及び C 型肝炎モデルにおける微量元素の 2 次元分析と定量鉄元素の果たす役割について検討し、正常肝や肝炎 / 肝硬変患者の肝組織を用いて同様の検討を行うことを目的とする。

微量元素元素を高感度で検出できる走査型蛍光 X 線顕微鏡は、肝臓病に対する効果的かつ画期的な治療戦略を構築するための新しい装置となり得る可能性がある。

3. 研究の方法

我々は、SPring-8 にある走査型蛍光 X 線顕微鏡を用いて、正常肝の肝小葉内の鉄の分布を測定し 2 次元マッピングを行ったところ、鉄の分布は一様でなく、中心静脈よりも門脈周囲の濃度が高いことを世界で初めて発見した(図 1)。さらに C 型肝炎硬変の鉄の分布を測定したところ、正常肝よりも顕著に偽小葉辺縁部分に鉄の濃度が高いことを発見した(図 2) (2013 年 3 月発表済)。

本研究は、B 型肝炎、NASH についても同様の測定を行い、比較検討した。

2014 年 5 月と 11 月の 2 回にわたり、茨城県つくば市にある放射光科学研究施設(PF)において、Spring-8 と同様の走査型蛍光 X 線顕微鏡を用いて、正常肝、C 型肝炎と同様に鉄の蓄積量が亢進し酸化ストレスが原因で線維化が進展する NASH による肝硬変と、酸化ストレスが関与しない B 型肝炎による肝硬変について鉄の二次元マッピングを行った。

図 1. 正常肝の鉄分布(SPring-8)

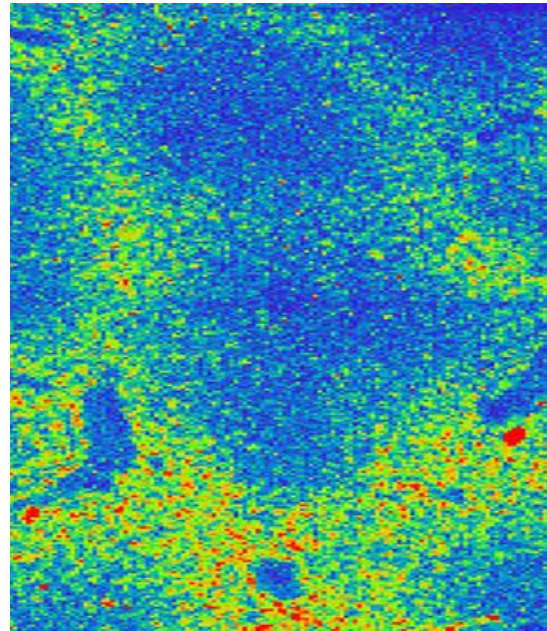
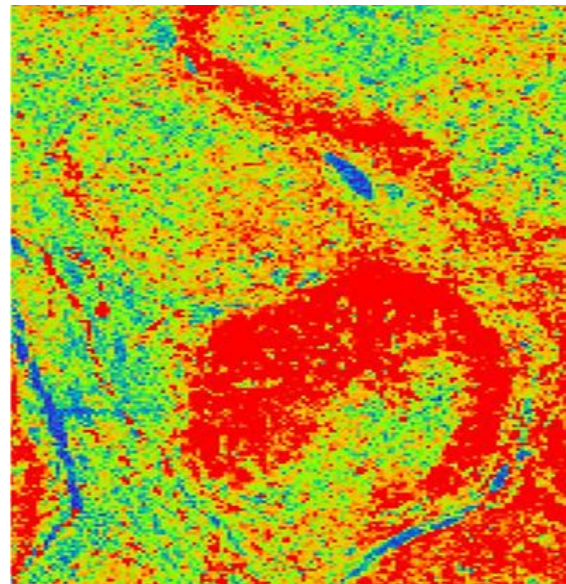


図 2. C 型肝炎硬変の鉄分布(Spring-8)



4. 研究成果

2 回にわたる実験の結果、NASH の方は偽小葉辺縁に鉄が集積する傾向があり(図 3)、B 型肝炎の方は一定の分布を示さなかった(図 4)。この結果より、酸化ストレスが関与する C 型肝炎、NASH では偽小葉辺縁に鉄が集積する傾向があり、線維化の進行は辺縁より開始する可能性があることが示唆された。

図 3. NASH の鉄分布 (PF)

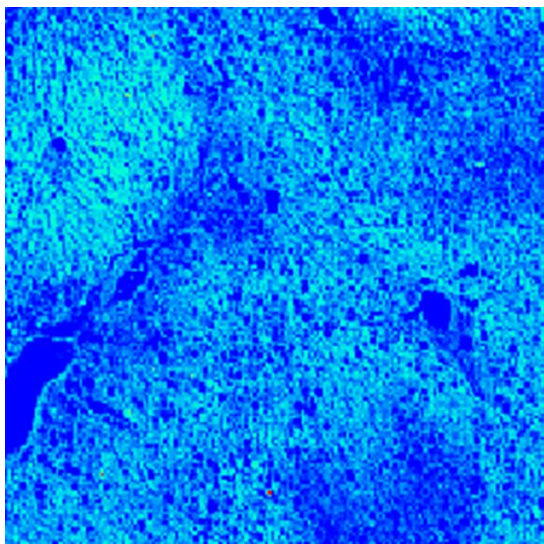
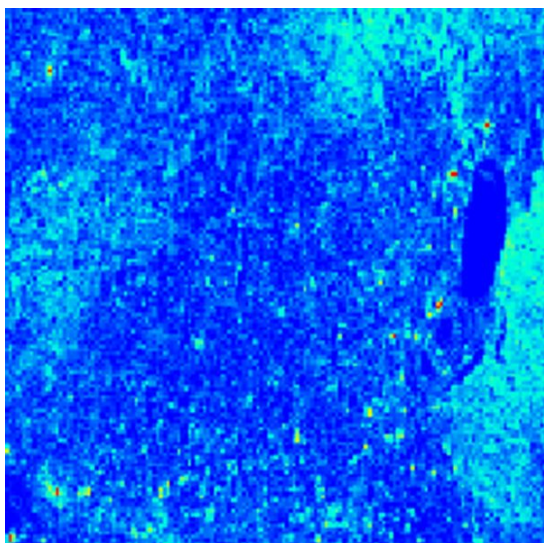


図 4. 慢性 B 型肝炎の鉄分布 (PF)



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 0 件)

[学会発表](計 1 件)

木下 秘我、走査型蛍光 X 線顕微鏡を用いた C 型肝炎における肝組織内鉄分布の解析、

第 50 回日本肝臓学会総会、2014 年 5 月 29 日、東京

[図書](計 0 件)

[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:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木下 秘我 (KINOSHITA, Hisoka)

神戸大学・医学部附属病院・特命助教

研究者番号：00645210

(2)連携研究者

()

研究者番号：

(3)研究協力者

福本 巧 (FUKUMOTO, TAKUMI)

神戸大学・医学研究科・准教授

研究者番号：70379402

蔵満 薫 (KURAMITU, KAORI)

神戸大学・医学部附属病院・特定助教

研究者番号：80596784