

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893193

研究課題名(和文)急性肝不全に対するファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬の保護効果の検討

研究課題名(英文)The effect of farnesyltransferase inhibitor on acute liver dysfunction

研究代表者

白水 和宏 (Shirozu, Kazuhiro)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：30568960

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では激しい炎症反応を肝臓に限局的して生じる急性肝不全に対してファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬が肝保護作用を発揮した。具体的にはマウス急性肝不全モデルを用い、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬を投与した群と非投与群との比較で、投与群において肝臓の炎症反応が減弱し、結果的に生存率が改善した。

研究成果の概要(英文)：This study revealed that farnesyltransferase inhibitor have the effect of hepatoprotective action for local acute liver failure. Specifically, with a mouse acute liver failure model, the inflammation reaction in the liver attenuated by the farnesyltransferase inhibitor and improved a survival rate.

研究分野：anesthesiology

キーワード：farnesytransferase

1. 研究開始当初の背景

急性肝不全・劇症肝炎はウイルスや薬剤など様々な原因によって肝細胞が広範囲に傷害されることにより生じる。肝細胞が傷害を受ける機序については明らかになっていない面も多いが、肝臓での炎症を基礎として肝細胞の再性能を上回るアポトーシスが生じることで肝機能が破綻すると考えられる。急性肝不全・劇症肝炎は内科的治療に抵抗性であり予後不良であることから、救命のために肝移植術が必要とされることも多い。

ファルネシル化はファルネシル残基がタンパク質の C 末端のシステイン残基に結合することにより蛋白生理機能の変化をもたらす。具体的には多くの蛋白で成熟促進、活性、蛋白間結合、膜の局在化などの生理機能を司る。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬 (FTIs) はこのファルネシル化を阻害するものである。FTIs が敗血症モデルで保護作用をもたらす機序として免疫機構や抗アポトーシス経路への影響との報告があるが、未だ解明されていない点が多い。さらに肝臓での激しい炎症反応およびアポトーシス両者がその発症に關与する急性肝不全・劇症肝炎において、FTIs が肝細胞に対して何らかの保護作用を発揮するのかということは未だ明らかにされていない。近年グラニルゲラニル化やファルネシル化を含む、蛋白のイソプレニル化の生体に対する効果に注目が集まっている。ファルネシル化に伴う蛋白の機能変化は生体に重要な役割をもたらす。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬は抗癌剤として臨床のレベルまで研究が進んでいる。本研究においてもファルネシ

ル化蛋白濃度が変化することで肝細胞がどのように影響を受けるのか、この病態におけるファルネシル化の意義について追求する。これによって急性肝不全・劇症肝炎に対する治療戦略上重要な知見が得られる可能性がある

2. 研究の目的

HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチンは、高脂血症に対する効果以外に、メバロン酸経路の下流代謝経路であるファルネシル化の抑制作用を有する報告がある。ファルネシル化の生体内における様々な役割は明らかにされてる一方、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬は抗癌剤として臨床試験を試みられており、またマウス敗血症モデルで保護作用を有することが報告されている。本研究では、炎症反応が肝臓に限局して生じる急性肝不全・劇症肝炎に対してファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬の肝保護作用、作用メカニズムを生体および分子レベルで解明することを目標とし、将来臨床応用や適応拡大を目指す。

3. 研究の方法

肝臓でのアポトーシスの評価、肝障害の評価

GaIN/LPS モデルマウスに対して前投与の FTIs (Tipifarnib) がマウスの生存率を改善するか確認する。機序としてファルネシル化を抑制することによりアポトーシスが抑制され、肝障害が軽減することにより生存率が改善する可能性がある。GaIN/LPS モデルにおいて FTIs 前投与によってアポトーシス・肝障害が軽減するのか、FTIs の用量-反応性を確認するとともに、肝臓組織、肝細胞、免疫

細胞での障害に対する FTIs の効果を確認する。

評価項目：GaIN/LPS 及び FTIs 投与に伴う肝臓・血中・肝細胞でのファルネシル化蛋白の定量。GaIN/LPS モデルマウスに対して FTIs がファルネシル化を抑制することによりアポトーシスが抑制され、肝障害が軽減することの確認。

Tipifarnib のアポトーシス抑制機序と caspase 経路抑制との検証

評価項目：caspase3 ノックアウトマウス用い、tipifarnib の抗アポトーシス効果の変化と評価。caspase3 ノックアウトマウスに tipifarnib を投与する群、非投与群に分け、両群の比較を行うことにより tipifarnib が caspase 阻害作用のみ有するかそれ以外の機序を介するのか明らかにする。またその際の肝臓・血中・肝細胞・Kupffer 細胞でのファルネシル化蛋白の定量を行う

4. 研究成果

GaIN/LPS 誘発性急性肝不全マウスの生存率が FTIs 投与によって改善する。

肝組織、肝細胞において GaIN/LPS 誘発 caspase 3 活性を FTIs が抑制する。

肝臓切片において FTIs は GaIN/LPS 誘発ファルネシル蛋白増加を抑制する。

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 1件)

FARNESYLTRANSFERASE INHIBITOR, TIPIFARNIB, PREVENTS GALACTOSAMINE/LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED ACUTE LIVER FAILURE. Shock 2014 Dec;42(6):570-7
Kazuhiro Shirozu, Shuichi Hirai, Tomokazu Tanaka, Shinsuke Hisaka, Masao Kaneki, Fumito Ichinose

[学会発表](計 0件)

[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：
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
白水 和宏 (Kazuhiro Shirozu)

九州大学病院・手術部・助教

研究者番号：30568960

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：