

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	非アルコール性脂肪性肝炎の病態形成に関わる新規アディポカインの同定				
研究組織	代表者	所属・職名	食品栄養科学部 栄養生理学研究室・准教授	氏名	細岡 哲也
	研究分担者	所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	食品栄養科学部 栄養生理学研究室・准教授	氏名	細岡 哲也

講演題目	非アルコール性脂肪性肝炎の病態形成に関わる新規アディポカインの同定
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【背景・目的】 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は、肝硬変や肝臓に進展しうる予後不良な慢性肝疾患であり、本邦のみならず世界的に大きな問題となっている。しかしながら、その病態機序は不明であり、特異的な治療法も現在まで開発されていない。代表者は、脂肪細胞特異的遺伝子欠損マウスを用いた解析により、インスリン作用の鍵キナーゼPDK1と下流の転写因子FoxO1経路の異常がNASHの原因となることを明らかとした。本研究では脂肪細胞のPDK1-FoxO1経路とNASHを繋ぐメカニズムの解明を目指した。【成果】 脂肪組織を用いたマイクロアレイ解析により、NASHを示す脂肪細胞特異的PDK1欠損（A-PDK1KO）マウスにおいて発現が増加し、NASHの改善を示す脂肪細胞特異的PDK1/FoxO1ダブル欠損マウスにおいてその変化が正常化する因子としてTSP-1を見出した。全身性TSP-1欠損マウスとA-PDK1KOマウスとの交配によりTSP-1を欠損する脂肪細胞特異的PDK1欠損（A-PDK1/TSP-1DKO）マウスを作成し、NASHの病態形成におけるTSP-1欠損効果を検討した。20週間の高脂肪食摂取によりA-PDK1KOマウスの肝重量は著しく増加し、組織学的に明瞭な線維化を示したが、A-PDK1/TSP-1DKOマウスにおいて肝重量の有意な低下と肝線維化の顕著な改善が認められた。TSP-1は線維化形成に重要な役割を担うTGF-βを活性化することが知られているが、TSP-1はTGF-β依存的な肝星細胞の活性化を増強した。さらに、代表者は、マウスの単離脂肪細胞を用いた解析において、TSP-1が脂肪細胞から培養上清中に分泌されること、またインスリンがこの分泌を著明に抑制することを見出した。以上の研究成果により、NASHにおける肝線維化形成にTSP-1が重要な役割を担うことが明らかとなった。TSP-1は脂肪細胞のインスリン抵抗性とNASHとを繋ぐ新規アディポカインと考えられる。【今後の展望】 本研究により、NASHの病態に関わる脂肪組織と肝臓との新たな臓器連関メカニズムが明らかになるとともに、新規アディポカインTSP-1がNASHに対する新たな治療標的となる可能性が示された。今後は、薬理的あるいは栄養学的にTSP-1の発現・作用を抑制する化合物・栄養成分を探索し、NASHに対する有効性を評価するとともに臨床応用に向けた研究を進めたい。</p>