

## 過栄養状態における肝臓機能の破綻と生活習慣病の研究 Disturbance of hepatic function and overnutrition-related diseases

金子 周一 (KANEKO SHUICHI)  
金沢大学・医学系・教授



### 研究の概要

肝臓は、糖・タンパク・脂質の代謝や薬物および異物の解毒を専門とする巨大な臓器である。大量の物質を血液から取り込んで代謝し、全身の臓器に代謝物を供給する。21世紀の最大の課題である動脈硬化、糖尿病、癌、炎症といった栄養状態が関与する症候群に、肝臓の機能破綻が大きく関与している可能性がある。本研究は、過栄養状態における肝臓の変化を明らかにすることによって新たな肝臓病の疾病概念を確立するとともに、肝臓機能の破綻によって生じる肝代謝異常の診断および治療法開発の基盤となるべき研究を行う。

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：ゲノム、発現制御、肝臓、栄養、生活習慣病

### 1. 研究開始当初の背景

飽食の時代になって肝臓は過剰に摂取される栄養にさらされている。肝臓は旺盛な代謝能力を有しているが、能力を超える栄養を処理できず、栄養は全身に運ばれている。

研究を開始する時点で、我々は肝臓における遺伝子の包括的な解析を行い、糖尿病患者の肝臓では糖代謝だけでなく、脂質代謝、タンパク代謝が大きく変動することを見いだした。また糖尿病に肥満が加わることによって肝臓の脂質代謝はさらに増大することを明らかにした。こうした代謝の変化だけでなく、糖尿病患者の肝臓において全身の動脈硬化をひきおこす生理活性物質の遺伝子発現が亢進していることを明らかにした。即ち、我々は過剰に摂取された栄養によって肝臓内の環境が大きく変化し、肝臓は動脈硬化、糖尿病、脂質異常症、炎症などの疾患と密接に関係している可能性があることを示した。

こうした背景から、肝臓は内臓脂肪と同等あるいは、それ以上に、栄養が関連する症候群の発症に大きく関与していると考えた。

### 2. 研究の目的

過栄養状態における肝臓の変化を明らかにすることによって新たな肝臓病の疾病概念を確立するとともに、肝臓機能の破綻によって生じる肝代謝異常の診断および治療法開発の基盤となるべき研究を行う。

### 3. 研究の方法

- (1) 関係する指針を遵守し、糖尿病・脂質異常症・肥満を有する症例における臨床情報と肝組織、血液の採取と解析を進めた。
- (2) 糖尿病、脂肪肝などの遺伝子改変マウスを用いた解析を行った。
- (3) 食事、薬物などによって介入を行い、研究をすすめた。
- (4) 包括的な発現遺伝子解析：肝臓を中心とする組織、血液から核酸を抽出し、SAGE法、DNAチップ解析、PCR、シーケンス法を使用し発現遺伝子を明らかにした。
- (5) 包括的なタンパク発現解析：2D-DIGEを行い、すでにPMF法にて同定しているタンパクの発現情報を整備した。

### 4. これまでの成果

- (1) 大規模で系統的な肝臓情報：
  - ・関係する指針を遵守し、糖尿病・脂質異常症・肥満を有する症例における臨床情報と肝組織、血液の採取と解析を進めている。
  - ・SAGE、DNAチップを用いた肝臓における

包括的発現遺伝子解析は当初に予定した解析を終了した。

・2D-DIGE を用いた肝臓のプロテオーム解析を予定通り終了した。

・DNA チップを用いた血液における発現遺伝子情報の収集と解析を進めている。

・当初予定した病理解析を終了し、さらに肝組織を収集している。

#### (2) 破綻した肝臓機能の分析

・発現遺伝子情報から糖尿病を有する肝臓、および肥満が加わった肝臓の破綻状態を明らかにした。

・発現遺伝子情報および病理像から脂肪肝、脂肪性肝炎における代謝の破綻状態を明らかにした。

・動物モデルを用いて破綻をきたす機序を解析した。

#### (3) 肝臓機能の破綻と生活習慣病との関連解析

・肝臓における病理、生化学検査、発現遺伝子変化と糖尿病およびインスリン抵抗性との関連を明らかにした。

・インスリン抵抗性を改善することによって生じる肝臓の変化を明らかにした。

・肝臓から産生される物質（ヘパトカイン）と糖尿病およびインスリン抵抗性との関連を明らかにしている。

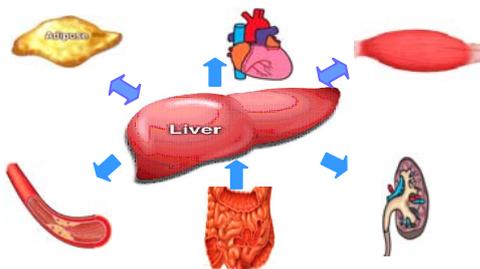
・心筋梗塞時に肝臓から産生され、血液中に放出される物質を明らかにしている。

#### (4) 診断の基盤研究

・再現性が高く、簡便に血液中の核酸を抽出し、測定する方法を確立した。

・健常者の発現遺伝子プロファイルを明らかにした。

・関係する指針を遵守し、糖尿病、慢性腎臓病、心筋梗塞、がん患者の肝臓情報、血液を収集した。



#### 5. 今後の計画

(1) 過栄養による肝臓機能の破綻が、いかに糖尿病・脂質異常症および肥満など生活習慣病の発症に関与するか、その病因と病態を明確にする。

(2) 肝臓の変化、脂肪肝が及ぼす全身への影響についてインスリン抵抗性、生活習慣病との関連、動脈硬化との関連を臨床的に明らかにする。

(3) 診断・治療法を確立するための基盤研究として MRS を中心とした新規画像診断法の確立、新たなマーカーを用いた病理診断の開発、血液を対象に発現遺伝子解析による新しい診断法を開発をすすめる。

#### 6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

（研究代表者は太字、研究分担者は二重下線、連携研究者は一重下線）

① T Takamura, H Misu, N Matsuzawa-Nagata, M Sakurai, T Ota, A Shimizu, S Kurita, Y Takeshita, H Ando, M Honda, **S Kaneko**. Obesity upregulates genes involved in oxidative phosphorylation in livers of diabetic patients. *Obesity* 16 (12): 2601-2609, 2008. 査読有

② H Minagawa, T Yamashita, M Honda, Y Tabuse, K Kamijo, A Tsugita, and **S Kaneko**. Comparative analysis of proteome and transcriptome in human hepatocellular carcinoma using 2D-DIGE and SAGE. *Protein J* 27(7-8):409-419, 2008. 査読有

③ N Matsuzawa, T Takamura, S Kurita, H Misu, T Ota, H Ando, M Yokoyama, M Honda, Y Zen, Y Nakanuma, K Miyamoto, and **S Kaneko**. Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet. *Hepatology* 46(5):1392-1403, 2007.

④ H Misu, T Takamura, N Matsuzawa, A Shimizu, T Ota, M Sakurai, H Ando, K Arai, T Yamashita, M Honda, T Yamashita, and **S Kaneko**. Genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately upregulated with fasting hyperglycaemia in livers of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 50(2):268-277, 2007.

⑤ T Ota, T Takamura, S Kurita, N Matsuzawa, Y Kita, M Uno, H Akahori, H Misu, M Sakurai, Y Zen, Y Nakanuma, and **S Kaneko**. Insulin resistance accelerates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 132(1):282-293, 2007.

ホームページ

<http://www.m-kanazawa.jp>