

科学研究費補助金（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	18109008	研究期間	平成18年度～平成22年度
研究課題名	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	研究代表者 (所属・職)	金子 周一（金沢大学・大学院医学系研究科・教授）

【平成21年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○	A
	B
	C

(意見等)

本研究は、肝臓機能の破綻を過栄養状態による肝代謝異常症としてとらえ、その病因および病態の解析と肝臓が及ぼす生活習慣病への影響を明らかにするための基盤研究である。

糖尿病、脂質異常症、肥満症例における肝臓組織および血液を用い、発現遺伝子解析、タンパク発現解析、脂質解析、病理組織所見等の検索を行い、肝臓における包括的発現遺伝子を含む大規模で系統的な肝臓情報を得ている。その結果、糖尿病の患者の肝臓においては遺伝子プロファイルが大きく異なり、さらに肥満が加わることにより、糖代謝および脂質代謝に関連する遺伝子が大きく変動することを明らかにした。また、インスリン抵抗性に先立って酸化ストレスが現れること、**Selenoprotein P** がヘパトカインとして糖尿病の病態と密接に関連していることなどを解明した。

なお、血液を用いたサイトカインの診断 DNA チップの研究にも努めているが、MRS 等を用いた新規画像診断法の研究は遅れている。

今後、これらの研究結果が臨床における診断・治療戦略にどのように役立つのか興味深い。当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる。

【平成23年度 検証結果】

検証結果	本研究は、肝臓が過剰に摂取された栄養に曝された結果、脂質代謝、糖代謝、蛋白代謝に破綻をきたし、それらが動脈硬化、糖尿病、脂質異常症、炎症などいわゆる生活習慣病の発症に重要な役割を果たしているという作業仮説をたて、それを実証するために、生活習慣病症例における肝臓組織などにおける発現遺伝子解析、蛋白発現解析などを行い、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を目指した基礎的研究である。
A	肝臓における包括的発現遺伝子解析やプロテオーム解析はほぼ予定どおりの成果を挙げ、糖尿病やさらに肥満を有する状態の肝臓における発現遺伝子の特徴を明らかにするとともに、肝臓から分泌されインスリン抵抗性に関与する <b>selenoprotein P</b> を同定し、ヘパトカインという概念を提唱するなど一定の成果があったと思われる。しかし当初の目的である肝代謝機能異常の診断法や治療法開発の基盤になるためには、肝臓が過剰栄養に曝された時に当然起こると予想される二次的な代謝異常ではなく、 <b>selenoprotein P</b> の臨床的意義の解析など、新しい観点での肝代謝機能破綻を表現する具体的な指標などの開発に繋がる成果が必要である。