

平成30年11月19日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201880299

氏名 川口直

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

1. 派遣先：都市名 ニューヘイブン (国名 アメリカ合衆国)
2. 研究課題名 (和文) : Nogo-B の非アルコール性脂肪性肝炎進展における役割とメカニズの解析
3. 派遣期間：平成29年 7 月 30 日 ~ 平成29年 11 月 1 日 (95 日間)
4. 受入機関名・部局名 : Yale University Department of Internal Medicine / Digestive Disease
5. 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

<研究内容>

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) は飲酒歴が少ないにも関わらず肝細胞に著明な中性脂肪を主とする脂肪の蓄積が起こり、アルコール性肝障害に特徴とされる病理所見が認められる疾患である。NASH の一部が肝硬変に進行し、さらには肝癌まで進行することが明らかになっている。また肥満や糖尿病、脂質異常症などを背景に持つことが多く、メタボリックシンドロームによる合併症の一つとして注目されている。Nogo-B (Reticulon 4B) は細胞内の小胞体 (ER) に主に発現し、粗面小胞体構造の恒常性の維持やタンパクの膜輸送に関連する膜貫通タンパクである。派遣先の研究室では、これまでに Nogo-B と肝線維化やアルコール性肝障害との関連などの多くの先進的な研究結果を発表している。Nogo-B ノックアウトマウスを所有しており、このマウスを使用して NASH の食餌性モデルとして確立されているメチオニン減量・コリン欠乏高脂肪食 (CDAHFD) による NASH モデルを作成し、野生型マウスとの比較をすることで NASH 進行抑制の確認とそのメカニズムの解析を行った。

<研究状況>

3 週間後の HE 染色で CDAHFD 投与において Nogo-B ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して有意に肝臓での脂肪蓄積が軽減していることが確認された。また Nogo-B を抑制することで Kupffer 細胞における LPS (リポサッカライド) に対する反応が低下することが示せた。すなわち、Nogo-B の抑制により炎症や脂肪化を促進させることが知られている iNOS、IL1- β 、TNF- α の発現の低下をもたらす NASH 進展を制御している可能性があることが分かった。

6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性（1/2 ページ程度を目安に記入すること）

<研究成果発表等の見通し>

2020年度の米国肝臓学会（AASLD）で成果報告を行うと同時に、論文作成を行う予定である。

<今後の研究計画の方向性>

NASHモデルにおけるNogo-Bノックアウト群で脂肪蓄積が抑制されていることや、Nogo-Bがマクロファージを介してNASH進展への重要なプロセスとなる炎症に関わっていることが示された。今後はTLRシグナリングに着目し、Nogo-Bが炎症に関与するメカニズムについてさらに解析して行く予定である。また小腸における脂肪吸収においてもNogo-Bが関与している可能性のあるデータが得られており、そのメカニズムについても解析して行く予定である。さらには9週以降で肝線維化、24週以降で腫瘍化が確認されているNASHモデルであり、各ステージにおける比較も今後行っていく。そしてMacrophageやEnterocyte選択的ノックアウトマウスを作成し同様のNASHモデルを作成することで、Nogo-Bの機能をより詳細に解析し、得られた結果をヒトNASH切除標本で確認する予定である。最後に、先行研究と併せてNogo-BはNASH進展におけるLipogenesis、Inflammation、Fibrosis、Oncogenesisの全てのプロセスで関連性があると考えられ、今後それらを総合的にまとめていく。

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと（1/2 ページ程度を目安に記入すること）

<研究に関して>

世界トップレベルの研究機関で従事することで、最先端の研究機器や日本との研究スタンスの違いなどが確認できた。また、様々なPrimary cell cultureの技術を取得することができ、帰国後にも研究室に還元することができると思われる。さらには、ほぼ毎日のように様々な分野の講演が行われており、無料で参加することができる環境も刺激的であった。ここで講演するような方々は身振り手振りを交えて聴衆を惹きつける事に非常に長けていた。内容もさることながら、プレゼンテーションの仕方も非常に勉強になった。

今後の研究計画も明確なものとなっており、継続して派遣先と協力して研究を進めて行くこととなっている。

<生活に関して>

多様性のある新しい文化に対して当初かなりのストレスに感じていた。しかし、生活していく中で許容と妥協を繰り返すことで、徐々に私自身に変化していくことができた。抽象的な表現にはなるが生産性という観点からは、非常に重要な考え方を学ぶことができた。そして、様々な国籍の人達と会話をを行う手段として、英語の重要性を身に染みる程感じた。

また、この海外派遣を通じて、異国の友人ができたことはかけがえのない財産になると思われる。交流を継続し、国境を超えたネットワークを通じて共同研究を行うなど今後の研究に生かしていきたい。