

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—
研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	九州大学大学院病医学研究院態制御内科学内分泌研究室
氏 名	王 麗香
研究テーマ	肝ミトコンドリアダイナミクスとメタボリックシンドローム

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【研究目的】

急増するメタボリックシンドロームの克服は21世紀における医学の命題の一つである。本研究では(1)肝臓における脂質代謝、インスリン抵抗性、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)発症におけるミトコンドリアダイナミクスの役割を解明するとともに、(2)臓器間代謝ネットワークにおける肝ミトコンドリアダイナミクスが果たす役割を明らかにし、エネルギー恒常性維持に不可欠なミトコンドリアダイナミクスを標的とした生活習慣病の予防・治療法の開発の基盤を明らかにすることを目的とした。

【研究手法および成果】

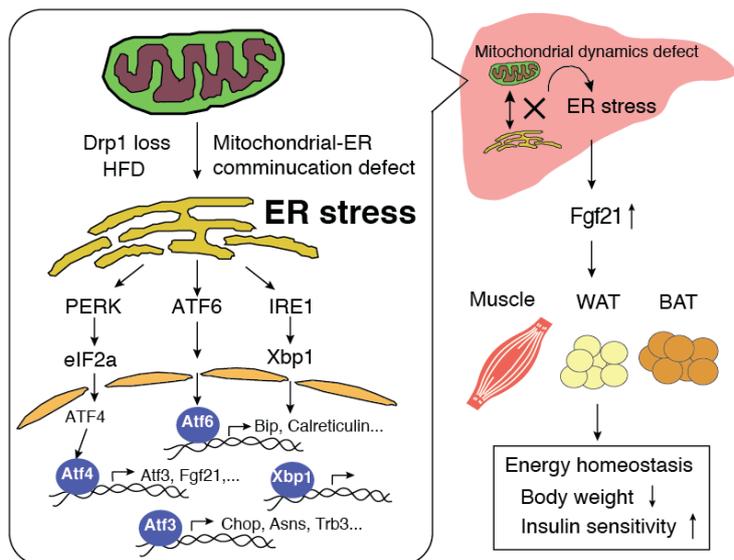
ミトコンドリアダイナミクスを制御しているミトコンドリア分裂因子である Drp1 に着目し、肝細胞特異的 Drp1 欠損(Drp1LiKO)マウスを作製し解析を行った。

(1)オルガネラネットワークの破綻:

① Drp1LiKO マウスの肝組織では高脂肪食負荷により、炎症性マーカーの増加、肝細胞アポトーシス/ネクローシスの増加、肝繊維化がみられ、②小胞体ストレスマーカーである P8, ATF3, TRIB3, ASNS, CHOP 発現量の著明な増加を認めた。Unfolded protein response (UPR)分子の発現量増加が見られた。すなわち、Drp1 欠損によるミトコンドリアダイナミクスの障害は著明な小胞体ストレスを引き起こすことを明らかにした(図)。

(2)臓器間代謝ネットワークにおける

肝ミトコンドリアダイナミクスの役割: 肝臓での表現型とは対照的に①高脂肪食下の Drp1LiKO マウスの筋肉、褐色脂肪でのインスリン感受性(AKTリン酸化)の亢進がみられ、②個体レベルのエネルギーフローは脂肪をより多く燃焼し、高脂肪食による肥満に抵抗性を示した。その原因として、③血中 FGF21 が著しく増加していることを明らかにした。すなわち、肝臓でのミトコンドリアダイナミクスの障害が FGF21 を介して全身のインスリン感受性や肥満抵抗性を改善させていることを明らかにした(図)。



2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2014年 4月10日～11日	第52回 日本臨床分子医学会学術集会 王麗香 野村政壽 井林雄太 坂本昌平 阿部一郎 辰島啓太 蓮澤奈央 嶋田伸吾 蘆田健二、河手久弥、大中佳三、高柳涼一 「肝臓ミトコンドリアダイナミクスと糖代謝」
2	2013年 8月23日～24日	第13回 日本内分泌学会九州地方会 王麗香 野村政壽 井林雄太 坂本昌平 阿部一郎 辰島啓太 蓮澤奈央 嶋田伸吾 蘆田健二、河手久弥、大中佳三、高柳涼一 「肝臓ミトコンドリアダイナミクスと糖代謝」
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2014年10月	Hepatology Lixiang Wang, Naotada Ishihara, Takaya Ishihara, Yuta Ibayashi, Shohei Sakamoto, Keita Tatsushima, Sadaki Yokota, Katsuyoshi Mihara, Ryoichi Takayanagi, Masatoshi Nomura, Disruption of Drp1 in the liver protects mice against diet-induced obesity through induction of Fgf21.
2		
3		
4		