

研究助成 2015—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学 先進老化制御学講座
氏 名	清水 逸平
研究テーマ	非アルコール性脂肪性肝炎における褐色アディポカインの病的意義の解明

- ・ 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)

研究の目的

褐色脂肪組織はこれまで単なる熱産生器官と考えられてきたが、DNA マイクロアレイや代謝物質の網羅的データをバイオインフォマティクス手法で解析したところ、全身の恒常性を制御する活発な内分泌・代謝臓器としての側面をもつことが明らかとなった。これまでの予備実験の結果、様々なストレスにより機能不全に陥った褐色脂肪に由来する生理活性物質が遠隔臓器の代謝的、構造的リモデリングを引き起こす可能性が強く示唆されていた。そこで本研究において、特に非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)に着目し、機能不全に陥った褐色脂肪由来生理活性物質によりこれらの疾患の病態が負に制御される分子機序の解明を目指した。

研究手法

野生型マウスに高脂肪食(肥満食)負荷を行い、NASH 肥満モデルを作製した。NASH 肥満モデルマウスの褐色脂肪組織で上昇する線維化促進分泌型タンパク質(obesity associated pro-fibrotic protein (OAFP))に着目し検討を行った。肥満 NASH マウスや NASH 患者の血液で OAFP の発現レベルを評価した。マウスにおいて OAFP 過剰発現モデルや、発現抑制モデル(全身 KO マウスや floxed マウス)を作製し表現型を解析することとした。肝臓の線維化は、線維芽細胞が中心的役割を担う。肝臓線維芽細胞株に線維化促進分泌型タンパク質を添加することでコラーゲン産生が上昇するか検討し、NASH モデルマウスで OAFP が肝臓の線維化を促進する詳細な分子機序を検討した。また、抗体誘導型ワクチンの系を用いて OAFP の発現を抑制する系の開発に挑んだ。

研究成果

野生型マウスに 8 ヶ月高脂肪食(肥満食)負荷を行うと著しい肥満に加え肝臓の線維化が生じ、NASH 肥満モデルを作成することができた。肥満マウスモデルの褐色脂肪組織を用いた DNA マイクロアレイの結果得られた候補分子のうち、肥満ストレス下で褐色脂肪組織特異的に発現が上昇する線維化促進分泌型タンパク質「OAFP」に着目し、肥満→NASH→肝臓線維化→肝硬変という一連の病態に褐色脂肪から分泌される OAFP が関与するか検証することとした。肥満 NASH マウスの褐色脂肪組織や血液、NASH 患者の血液で OAFP の発現の上昇を認めた。そこで、マウスにおいて OAFP 過剰発現モデルや、発現抑制モデルを作製し表現型を解析することとした。肥満マウスに Plasmid 筋肉注射にて OAFP 過剰発現モデルマウスを作製したところ、肝臓の線維化が促進した。OAFP 全身ノックアウトマウスや Floxed OAFP マウスは作製が完了し、現在繁殖中であり、十分なコロニーが得られた後に詳細な解析を行う予定である。肝臓の線維化は、線維芽細胞が中心的役割を担う。そこで、肝臓線維芽細胞株に OAFP を添加したところ、上清中の Collagen type1a が上昇することを確認することができた。以上のことから、NASH の病態において線維化促進分泌型タンパク質 OAFP が重要な役割を果たす可能性が示唆された。OAFP が肥満ストレスに伴い褐色脂肪組織で発現レベルが上昇する詳細な分子機序を検証することが今後の課題である。OAFP に対する抗体誘導型ワクチンは中神らから供与済みであり、これまでの検討の結果、内在性の OAFP に対する中和抗体作用を有することが確認できた。また、OAFP 抗体誘導ワクチンを NASH 肥満モデルマウスに投与することで肝臓の線維化が抑制されることも確認することができた。現在これらの系の最適化に加え、再現性を確認しているところである。肥満ストレスに伴い褐色脂肪で OAFP の発現が上昇する分子機序は未だ不明な点が多く、現在も検討を行っている。

様式 4-2②

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	2017年	海外招聘講演, Conference on translational and therapeutic perspective of brown adipose, May2-4, Scandic Hotel, Copenhagen 2017. The pathological roles of brown adipose-tissue dysfunction in heart failure, obesity and diabetes.
2	2017年	海外招聘講演, Shimizu I , Minamino T. Invited presentation, 2017 Annual Spring Scientific Conference of the KSC in conjunction with KSIC, KSE, KSLA, and KHRS. April 21-22, 2017, HICO, Gyeongju, Korea. Aging signaling promotes pathologies in heart failure.
3	2016年	海外招聘講演, Shimizu I , Yoshida Y, Hayashi Y, Ikegami R, Sato T, Minamino T. International Young Investigators (IYI) Presentation Session, 2016 Annual Meeting of Taiwan Society of Cardiology, May 13-15, 2016, Taipei, Taiwan. Pathological role of adipose tissue dysfunction in cardio-metabolic disorders.
4	2016年	海外招聘講演, Shimizu I , Symposium, Annual Spring Scientific Conference of the Korean Society of Cardiology in conjunction with KSIC, KSE, and KSLA & The 8th Asian Pacific Congress of Heart failure, 2016, April 15-16, Gyeongju, Korea. The role of adipose dysfunction in heart failure and obesity.
5	2015年	海外招聘講演, Shimizu I , Annual Summer Symposium of the Basic Science study group, branch of the Korean Society of Cardiology, 2015, August 21-22, Osong, Korea. The pathological role of aging signaling in cardio-metabolic disorders.
6	2015年	海外招聘講演, Shimizu I , Symposium, 28th Spring Congress of Korean Diabetes Association, 2015, May7-9, Gwangju, Korea. The pathological role of aging signaling in heart failure.
7	2017年	国内招聘講演, 清水逸平 、吉田陽子、南野徹、The pathological role of systemic metabolic disorders in heart failure, obesity and diabetes.、シンポジウム(心不全と糖尿病)、第81回日本循環器学会総会・学術集会、2017年3月19日
8	2017年	国内招聘講演, 清水逸平 、南野徹、Aging signaling promotes pathologies in cardio-metabolic disorders、シンポジウム(トピック)、第81回日本循環器学会総会・学術集会、2017年3月18日、
9	2017年	国内招聘講演, 清水逸平 、南野徹、シンポジウム「心脈管作動物質の橋渡し研究」、心血管代謝疾患における脂肪不全の意義、第46回日本心脈管作動物質学会、2017年2月11日、琉球大学医学部臨床講義棟
10	2016年	国内招聘講演, 清水逸平 、高峰讓吉研究奨励賞受賞講演、老化疾患における全身の代謝不全の病態生理学的意義の解明、第20回日本心血管内分泌代謝学会学術総会、2016年12月17日、東京コンベンションホール
11	2016年	国内招聘講演, 清水逸平 、シンポジウム「多臓器連関システムの破綻と疾患」、心不全における心臓・脂肪連関、第20回日本心血管内分泌代謝学会学術総会、2016年12月16日、東京コンベンションホール
12	2016年	国内招聘講演, 清水逸平 、南野徹、シンポジウム、心血管代謝疾患における血管不全の意義、第37回日本肥満学会、2016年10月8日、東京ファッションタウンビル
13	2016年	国内招聘講演, 清水逸平 、吉田陽子、南野徹、シンポジウム、代謝から見た心不全研究、第20回日本心不全学会学術集会、2016年10月7日、ロイトン札幌
14	2016年	国内招聘講演, 清水逸平 、南野徹、メタボローム解析の実際、医学実験セミナー4、第39回日本高血圧学会総会、2016年10月1日、仙台国際センター

15	2016 年	国内招聘講演, 清水逸平 、南野徹、褐色脂肪とメタボエイジング、第8回抗加齢内分泌研究会、2016年9月4日、秋葉原コンベンションホール
16	2016 年	国内招聘講演, 清水逸平 、南野徹、褐色脂肪研究の新たな展開、第34回内分泌代謝サマーセミナー、2016年7月14日、久山温泉ホテル夢家 メイン会議場
17	2016 年	国内招聘講演, 清水逸平 、吉田陽子、南野徹、糖尿病と脂肪老化、シンポジウム、第58回日本老年医学会学術集会、2016年6月9日、石川県立音楽堂
18	2016 年	国内招聘講演, Shimizu I , Yoshida Y, Minamino T. Symposium, The 9th International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (NO2016). 2016, May22, Sendai, Japan. <i>The pathological role of adipose dysfunction in heart failure and obesity.</i>
19	2016 年	国内招聘講演, 清水逸平 、吉田陽子、南野徹、The pathological roles of brown and white adipose tissue dysfunction in heart failure, obesity and diabetes、シンポジウム、第80回日本循環器学会総会・学術集会、2016年3月18日、仙台市民会館 1/2
20	2015 年	国内招聘講演, 清水逸平 、吉田陽子、南野徹、ワークショップ、心不全、肥満における脂肪不全の意義、第38回日本分子生物学会年会、2015年12月2日、神戸ポートアイランド
21	2015 年	国内招聘講演, 清水逸平 、心不全、糖尿病における脂肪不全の意義、脳心血管抗加齢研究会2015、2015年11月28、29日、梅田スカイビル
22	2015 年	国内招聘講演, 清水逸平 、シンポジウム、心不全における老化シグナルの意義、第38回日本高血圧学会総会、2015年10月9日、愛媛県民文化会館
23	2015 年	国内招聘講演, 清水逸平 、シンポジウム、肥満と心血管老化、第36回日本肥満学会、2015年10月2日、名古屋国際会議場
24	2015 年	国内招聘講演, 清水逸平 、吉田陽子、南野徹、シンポジウム、心不全における心血管老化の意義、第36回日本炎症・再生医学会、2015年7月21日-22日、虎ノ門ヒルズフォーラム

3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	Ikegami R*, Shimizu I ***, Sato T*, Yoshida Y, Li Ji, Hayashi Y, Suda M, Katsuomi G, Minokoshi Y, Okamoto S, Hinoi E, Soga T, Minamino T**. <i>Gamma-aminobutyric acid signaling in brown adipose tissue promotes systemic metabolic dysfunction in obesity. *Co-first author. **Co-corresponding author.</i>
2	投稿中	Jiao S*, Shimizu I *, Watanabe T, Yoshida Y, Ikegami R, Ozawa T, Ozaki K, Hanawa H, Minamino T. Cardiac Mitofusin-1 is Reduced in Non-responding Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. <i>*Co-first author (J Mol Cell Cardiol in submission).</i>
3		
4		