

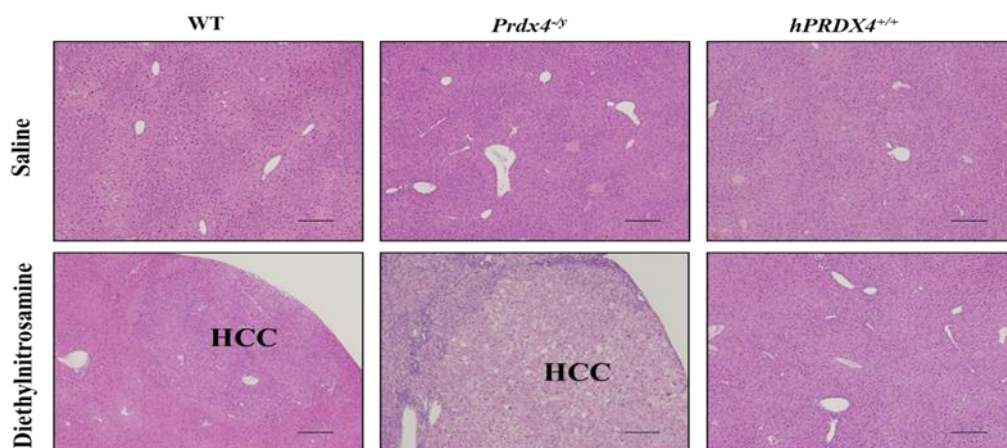
**研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>属</b>	金沢医科大学 臨床病理学
<b>属</b>	山田 壮亮
<b>研究テーマ</b>	抗酸化酵素ヒト PRDX4 の防御的役割 ～動脈硬化、メタボリックシンドロームから癌に亘る検討～

- ・ 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）

**[背景・目的]**： PRDX4 は、新しい抗酸化酵素 PRDX ファミリーの中で唯一の分泌型酵素として知られている。最近、我々は PRDX4 の高発現は肝組織内および循環血液中において、大動脈粥状効果や NASH から保護・防御的に作用していることを報告し得た。酸化ストレスは NASH だけでなく、HCC に対しても増殖促進と腫瘍悪性化を進展させる。HCC に対する、抗酸化酵素 PRDX4 の役割を検討した。

**[方法・結果]**： Wild-type (WT), PRDX4 ノックアウト(*PRDX4<sup>-/-</sup>*)(KO)およびヒト PRDX (hPRDX4) トランスジェニック (*hPRDX4<sup>+/+</sup>*) (Tg)マウスを用い、3 週令のオスに、発癌剤 diethylnitrosamine (DEN)を腹腔内に注射し、25 週後に解剖を行い、肝臓を摘出する。



上図で示されるごとく、DEN 誘発性の HCC マウスモデルにおいて、Tg (*hPRDX4<sup>+/+</sup>*)マウスの防御的特異性が明らかとなった。WT、KO (*PRDX4<sup>-/-</sup>*)に比べて、Tg マウスの HCC 形成・進展は有意に抑制されていた。HCC コホート研究においては、PRDX4 の低発現群は腫瘍の悪性度が高く、生存率が低かった。一方、HCC 培養細胞に small interference (si) RNA の transfection を施行したところ、PRDX4 の発現の減少により、細胞の増殖は抑制され、細胞死が誘導された。

**[結論]**： PRDX4 が、HCC の発生および進展に対して予防的・保護的に働いている可能性が示唆され、**PRDX4 を含む抗酸化酵素の、生活習慣病だけでなく悪性腫瘍に対する治療応用への可能性**が期待された。

## 研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –

## 研究成果報告書（最終） &lt;発表実績/予定一覧&gt;

所	属	金沢医科大学 臨床病理学
氏	名	山田 壮亮

## 1. 論文発表実績

- ・ 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。
- ・ 掲載年次順（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。
- ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- ・ 国内外雑誌を問わない。
- ・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。
- ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Mizutani K, Guo X, Shioya A, Zhang J, Zheng J, Kurose N, Ishibashi H, Motono N, Uramoto H, <u>Yamada S</u> . 論文（原著） The impact of PRDX4 and the EGFR mutation status on cellular proliferation in lung adenocarcinoma. <i>Int J Med Sci</i> , 16(9): 1199-1206. 査読あり
2	Guo X, Noguchi H, Ishii N, Homma T, Hamada T, Hiraki T, Zhang J, Matsuo K, Yokoyama S, Ishibashi H, Fukushige T, Kanekura T, Fujii J, Uramoto H, Tanimoto A, <u>Yamada S</u> ※. 論文（原著） The Association of Peroxiredoxin 4 with the Initiation and Progression of Hepatocellular Carcinoma. <i>Antioxid Redox Signal</i> , 30(10): 1271-1284, 2019. 査読あり
3	Zhang J, Guo X, Hamada T, Yokoyama S, Nakamura Y, Zheng J, Kurose N, Ishigaki Y, Uramoto H, Tanimoto A, <u>Yamada S</u> ※. 論文（原著） Protective Effects of Peroxiredoxin 4 (PRDX4) on Cholestatic Liver Injury. <i>Int J Mol Sci</i> , 19(9). pii: E2509, 2018. 査読あり
4	<u>Yamada S</u> ※, Guo X, 論文（総説） Peroxiredoxin 4 (PRDX4): Its critical in vivo roles in animal models of metabolic syndrome ranging from atherosclerosis to nonalcoholic fatty liver disease. <i>Pathol Int</i> , 68(2): 91-101, 2018. 査読あり
5	<u>Yamada S</u> ※. 論文（総説） Histopathology on Atherosclerosis to Metabolic Syndrome Using Genetically Modified Animal Models. <i>Journal of Kanazawa Medical University</i> , 43: 1-8, 2018. 査読あり
6	<u>山田壮亮</u> ※. 動脈硬化から NASH、メタボリックシンドロームへ ～遺伝子改変動物モデルを用いた病理組織学的検討～. <i>BIO Clinica</i> 32(14): 53-58, 2017. 査読なし

<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019年 5月	第 108 回日本病理学会総会（東京）、山田壮亮、抗酸化酵素ヒト PRDX4 の防御的役割～動脈硬化、メタボリックシンドロームから癌に亘る検討～ Peroxiredoxin 4 (PRDX4) : Its Critical Roles from Atherosclerosis, Metabolic Syndrome to Cancer
2	2018年 10月	Forum on Taiwan-Japan Clinical Research and Application of Regenerative Medicine（台湾高雄市）、山田壮亮、The Association of Peroxiredoxin 4 with the Initiation and Progression of Hepatocellular Carcinoma
3	2018年 6月	第 107 回日本病理学会総会（札幌）、山田壮亮、動脈硬化からメタボリックシンドロームへ～遺伝子改変動物モデルを用いた病理組織的検討～
4	2017年 11月	第 63 回日本病理学会秋期特別総会（東京）、山田壮亮、遺伝子改変動物モデルを用いた、動脈硬化における炎症病理学的検討（*日本病理学会平成 29 年度学術研究賞（A 演説）受賞）
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2019年 11月	High Expression of Peroxiredoxin 4 Affects the Proliferation and Differentiation of Hepatoblastoma. Cancers 投稿予定
2		
3		
4		