

フロンティアサイエンス機構 テニユアトラック教員の5年間の成果報告

24年4月からの所属と職名

福間 剛士
理工研究域電子情報学系・教授

井上 啓
医薬保健研究域脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・教授

Wong, Richard
理工研究域自然システム学系・教授

森下 知晃
理工研究域自然システム学系・教授

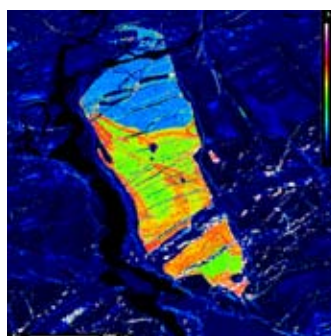
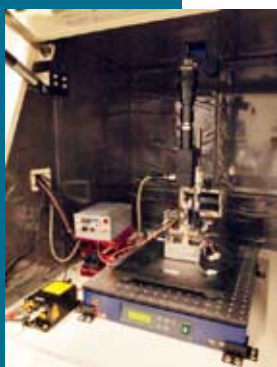
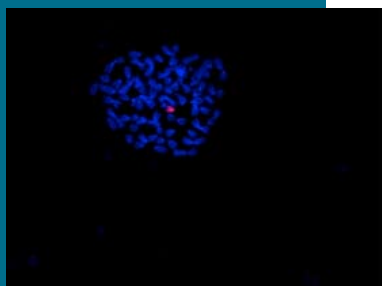
佐藤 純
医薬保健研究域脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・教授

堀家 慎一
学際科学実験センター・准教授

太田 嗣人
医薬保健研究域脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・准教授

松木 篤
環日本海域環境研究センター・准教授

FSOのテニユアトラック教員は、平成24年4月から各部局の教員として、研究のみならず教育においても活躍が期待されます。各教員のこれまでの研究概要と成果について報告します。



1. 着任時の研究計画の概要

「肝栄養代謝におけるストレス応答の分子機構解明」

私たちの研究室では、糖尿病や脂質異常症、非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) 等の代謝疾患の原因解明と治療法開発に向けた基礎研究を行っています。糖脂質代謝の観点から、肝臓や脂肪組織における代謝恒常性の維持とその破綻がいかに生活習慣病の発症や病態形成に関わるのかを明らかにすることを研究の大きな目標としています。

1994年のレプチンの発見以来、肥満を背景とした代謝疾患を引き起こす主役は脂肪組織、とりわけ内臓脂肪と考えられています。過栄養・肥満状態では、腹腔内の脂肪組織が肥大化し、アディポカインの分泌が変化し、炎症が惹起するという脂肪組織の変化が生じます。その結果、インスリン抵抗性が惹起され、メタボリックシンドロームや2型糖尿病が発症し、動脈硬化が進展し心血管障害のハイリスク状態になります。しかし、肝臓は生命活動に必須な糖・脂質・蛋白質を合成、取込み、放出し、全身の栄養代謝を制御する中心臓器です。私たちはこれまでに、肝臓が脂肪組織と同等以上に、代謝疾患とその基本病態であるインスリン抵抗性の発症と維持に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきました。

その一つとして、インスリン抵抗性状態では、肝臓からの中性脂肪 (TG) -rich リポ蛋白の増加と NAFLD が共存していることに小胞体ストレスが密接に関与していることが挙げられます。肥満に伴い肝臓へ過剰に流入した脂肪酸が小胞体ストレスを誘導し、ストレスの強さに依存してアポリポ蛋白 B (apoB) の分解が促進し、超低比重リポ蛋白 (VLDL) の分泌が減少する結果、脂肪肝が促進するという現象を見出しました (図1) (1)。

現在わが国などの先進国の成人の4-5人に1人はNAFLDと推測されています。NAFLDは単純性脂肪肝と非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) からなりますが、両疾患の予後は大きく異なります。脂肪化に続いて炎症・線維化が起こるNASHは肝硬変・肝がんに進展しうることから、NASHの進展阻止は重要な課題といえます。私たちは2型糖尿病患者には脂肪肝の進行形であるNASHが高頻度に合併していることにいち早く着目し、インスリン抵抗性が肝臓の脂肪化のみならず炎症、線維化をも促進させ、NASHの成因の中心であることモデル動物を

用い実験的に証明しました (2)。

2. 現時点での研究成果の概要

「肥満病態における炎症とインスリン抵抗性の制御機構」
肥満により脂肪組織にマクロファージが浸潤することがマウス及びヒトで明らかにされて以来、脂肪組織の慢性的な低レベルの炎症はインスリン抵抗性と代謝疾患の発症に深く関わる病態として認識されています。さらに、肥満の脂肪組織では、マクロファージの浸潤・集積のみならず、マクロファージには炎症惹起性の強い古典的活性化 M1 と炎症抑制性の選択的活性化 M2 の2つの対極化した活性化状態が存在し、肥満の脂肪組織では、TNF- α や MCP-1 を産生する M1 マクロファージが優位に増加していることが明らかになってきました。脂肪組織におけるマクロファージの量の変化のみならず M1/M2 という質の変化、さらに T 細胞等の炎症細胞サブセットのダイナミックな変化が、総じてインスリン感受性の制御に重要と考えられています。これまでの報告では、ケモカイン MCP-1 とその受容体 CCR2 は、脂肪組織に骨髄由来の M1 マクロファージを浸潤させることで、脂肪組織の炎症誘導とインスリン抵抗性の発症において中心的な役割が示唆されています。しかし私たちは、肥満モデルマウスの脂肪組織において、マクロファージの浸潤に先行し MCP-1-CCR2 以外にケモカイン受容体 CCR5 系の発現が著明に増加していることを見出しました。また、CCR5 欠損マウスは肥満を誘導すると脂肪組織のマクロファージの浸潤は減少し、さらに M2 優位に表現型がシフトすることにより、インスリン抵抗性が減弱していることを明らかにしています (ADA/EASD 2010,2011,under review) (図2)。代謝疾患におけるケモカインシステムの役割に着目し、今後は、脂肪組織の炎症制御機構に留まらず、全身のインスリン抵抗性への肝臓と脂肪組織の相対的寄与、代謝疾患における炎症やストレス応答の相互関係といった未解決な課題の解明に向けて研究を進めていきたいと考えています。

「非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の進展機構解明と予防効果の検証」

NASH のターニングポイントである脂肪化から炎症の進

展機序はインスリン抵抗性を基盤として (3), 肝臓に蓄積する脂質の「量」・「質」の変化, 過剰なストレス応答等が深く関与しています (4)。これまでの研究成果の発展・臨床応用という観点から, 炎症・免疫応答やストレス応答の制御を介した 2 型糖尿病や NASH の予防, 治療薬の開発が期待されます。私たちは, 日本発の機能性食素材である β -クリプトキサンチンとアスタキサンチンに着目し, 身近な食品に多く含まれるこれらのカロテノイドの NASH への有用性を基礎的研究とヒト臨床試験の両面から明らかにする医学, 栄養学, 農学研究者によるコンソーシアム研究に着手しています。独自に開発した NASH モデル動物を使用し, カロテノイドの NASH への有用性と作用機構を明らかにする研究を行っています。動物実験による前臨床試験として, β -クリプトキサンチンは NASH モデル動物の脂肪化から炎症の誘導を抑制すること (平成 22-24 年度新たな農林水産政策を推進する実用技術開発事業・農林水産省), アスタキサンチンは炎症・線維化の抑制が著明であること (平成 23 年 A-STEP シーズ顕在化) がわかり, 研究成果に注目が集まっています。今後, NAFLD/NASH 患者に対するカロテノイドの有用性と安全性を評価するために, 金沢大学付属病院にてプラセボ対照臨床試験を行う予定です。試験管内評価から動物実験, ヒト介入研究に至るまで, 科学的エビデンスに基づいた生活習慣病に有効な予防法確立を目指す体系的な栄養医学研究をリードしていきたいと考えています。

3. この制度の感想・意見

- ・競争的研究費 (公的, 民間) の獲得, 大学院生やポストドクとの研究チームの構築と指導等, ラボマネージメント全般に関し, 学ぶべきことが多くあった。
- ・Young PI として独立した研究を進め, 国際学会等での発表を重ねることにより, 国際共同研究に発展する機会

が得られた。

・全国の大学・研究機関で現在進行中のテニュアトラック制度 (TT 制度) に共通する課題として, 本育成システム終了後の新制度への移行や既存のテニュアポジションとの関連等, 具体的指針の提示がやや不足していると思われます。研究者を志す若者にさらに魅力ある TT 制度 (長期的かつトータルなケア等を含む) の構築を期待したいと思います。

4. これからの抱負

金沢大学創立 150 周年に設立された医薬保健研究域内センター「脳・肝インターフェースメディシン研究センター」において, 新しく細胞代謝栄養学 (Department of Cell Metabolism and Nutrition) 講座として, 基礎・臨床研究, 学生・大学院教育に少しでも貢献できればと思います。特に, 代謝臓器 (肝臓や脂肪組織等) に免疫系 (腸管等) や神経系 (脳) がいかに臓器関連し, その破綻が疾病を発症・慢性化させるメカニズムの解明とその阻止に向けた治療法開発の研究をさらに発展させて行きたいと考えています。

文献

1. Ota T, Gayet C, Ginsberg HN: Inhibition of apolipoprotein B100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress. *J Clin Invest* 18:316-332, 2008
2. Ota T, et al.: Insulin resistance accelerates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 132:282-293, 2007
3. Ota T, Takamura T, Kaneko S: Pioglitazone in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 356: 1068-1069, 2007
4. Caviglia JM, Gayet C, Ota T et al.: Different fatty acids inhibit apolipoprotein B100 secretion by different pathways: Unique roles for endoplasmic reticulum stress, ceramide, and autophagy. *J Lipid Res* 52:1636-1651, 2011

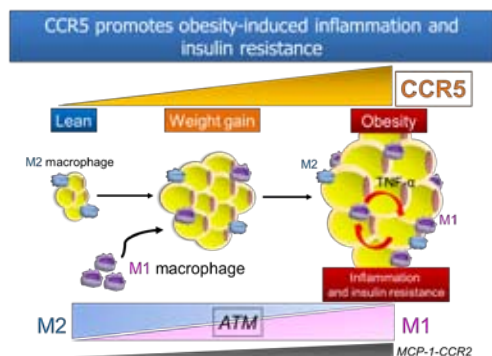


図 1

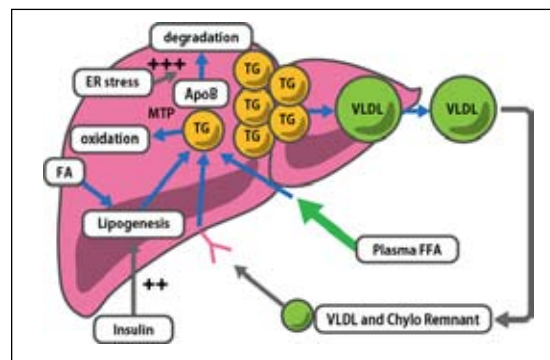


図 2