

2021年度 独創的研究助成費 実績報告書

2022年 3月 30日

報告者	学科名	栄養学科	職名	助教	氏名	戸田圭祐
研究課題	肝星細胞における血小板型12-リポキシゲナーゼ発現調節機構の解明					
研究組織	氏名	所属・職		専門分野	役割分担	
	代表	戸田圭祐	栄養学科・助教		脂質生化学	実験全般
	分担者	高橋 吉孝	栄養学科・教授		病態生化学	研究総括
研究実績の概要	<p>非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は、メタボリック症候群や糖尿病を基盤とし、著しいアルコールの摂取がないにも関わらずアルコール性肝炎類似の肝組織所見を呈する疾患である。本疾患は進行すると肝臓における炎症から肝細胞が傷害され、肝臓の線維化を引き起こし、高率に肝硬変や肝臓癌に至る。NASHの発症・進展のメカニズムについては国内外において多くの研究がなされているが、未だに不明な点が多い。これまで本研究室において、NASH進展における活性化肝星細胞(筋線維芽細胞)への分化に伴って、血小板型12-リポキシゲナーゼ発現レベルが上昇することを明らかにした。これまでの国内外のヒト類表皮癌細胞やヒト赤白血病細胞を用いた研究により、血小板型12-リポキシゲナーゼは上皮成長因子(EGF)や12-O-テトラデカノイルホルポール13-アセタート(TPA)の添加により発現が上昇すること、また、ヒト本酵素のプロモーターにはGCボックスやCACCCボックス、AP-2結合モチーフ、グルココルチコイド応答エレメントが存在することなどが示されているが、肝星細胞における本酵素の発現調節機構については未だ報告がない。一方で、国内外の研究により、肝線維化の過程で重要であるコラーゲン遺伝子の発現を促進するTGFβやPDGF、MCP-1、CTGFの受容体が肝星細胞に発現することが報告されている。そこで本計画では、肝星細胞のNASH進展における血小板型12-リポキシゲナーゼの発現調節機構を解明することを目的として実施した。</p> <p>本年度は、マウスから密度勾配遠心分離法で調製した肝星細胞の初代培養系に、肝線維化に重要なコラーゲン遺伝子の発現を上昇させ、受容体が肝星細胞に発現することが報告されている、あるいはNASHの進行に伴って増加する各種サイトカインを添加し、血小板型12-リポキシゲナーゼのmRNAの発現レベルをリアルタイムPCRにより比較した。さらに、ヒト血小板型12-リポキシゲナーゼ遺伝子の5'非翻訳領域をルシフェラーゼの上流につないだ発現ベクターをヒト肝星細胞株に導入し、そのサイトカインを添加することによって本酵素の転写活性が変化するかどうかについて検討を行った。今後は本酵素の発現上昇に必要な因子を同定し、詳細な機序について検討を進める。</p>					

※次ページへ続く

<p>成果資料目録</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="384 190 1431 342">1. Izumi Tsukayama, Takuto Mega, Nana Hojo, Keisuke Toda, Yuki Kawakami, Yoshitaka Takahashi, Toshiko Suzuki-Yamamoto. Diosgenin suppresses COX-2 and mPGES-1 via GR and improves LPS-induced liver injury in mouse. <i>Prostaglandins and Other Lipid Mediators</i>. 156, 106580, 2021. <li data-bbox="384 342 1431 495">2. ○戸田圭祐, 森香子, 川上祐生, 神崎圭太, 玉井玲名, 田中龍舞, 津嘉山泉, 山本登志子, 川上貴代, 高橋吉孝. 非アルコール性脂肪性肝炎の進展に寄与する12-リポキシゲナーゼの解明. 第63回日本脂質生化学会, オンライン開催, 6月9-10日, 2021.
---------------	---