**筑波大学組織的若手研究者海外派遣　報告書**

筑波大学医学医療系　研究員　岡田浩介

【派遣先】

米国ハーバード大学医学部　消化器内科学肝臓分野研究室

【期間】

2012年8月6日～2013日1月20日（167日）

【研究題目】

　非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）におけるphosphatidylcholine transfer protein (PC-TP)およびThioestrase superfamily member 1 (Them1)の役割

【研究目的】

　非アルコール性脂肪性肝炎（Non-alcoholic steatohepatitis; NASH）は，生活習慣病を基盤として単純性脂肪肝から発生し，肝硬変さらには肝癌まで進行する致死的疾患群である．最近の研究で，報告者はNASH病態において転写因子Nrf2が酸化ストレスに対する統括的防御因子として機能することを明らかにしてきた．報告者の留学先であるハーバード大学医学部消化器内科学肝臓分野では，細胞のコレステロール移送を行うphosphatidylcholine transfer protein（PC-TP）およびそのsuperfamily memberであるThioestrase superfamily member 1 (Them1)に着目し活発に研究が行われており，PC-TPおよびThem1遺伝子欠損マウスを用いた解析により，PC-TPがコレステロール代謝のみならず脂肪酸代謝，更には糖代謝など生活習慣病病態に重要な因子の制御にも関与することを明らかにした．その一方，NASHにおけるPC-TPおよびThem1の役割は全く不明である．留学先では申請者のNASHに対する研究経験を生かし，PC-TPおよびThem1のNASHの病態形成における役割を解明することを目的とする．

【研究方法】

1. 食餌性脂肪性肝炎モデルにおけるPC-TPおよびThem1の役割

野生型マウス並びにPC-TPおよびThem1-nullマウスに対してNASHを誘発する動脈硬化+高脂肪食を投与し、NASH病勢を野生型マウスと比較することにより、PC-TPおよびThem1のNASHにおける役割を明らかにする．

1. PC-TPおよびThem1の糖代謝における役割

NASHにおける重要な病態増悪因子である糖代謝について、先行研究によってPC-TPおよびThem1-nullマウスでは野生型マウスと比較して耐糖能が亢進していること、また、Insulin signalが亢進している可能性が示唆された．特に肝臓での糖代謝におけるPC-TPおよびThem1の役割を明らかにするために、マウス肝臓より初代培養肝細胞を分離し、インスリン刺激に対するシグナル伝達を比較する．

1. 肝線維化におけるPC-TPおよびThem1の役割

NASHは肝の脂肪化・炎症・線維化を包括する疾患概念であるが、特に肝線維化は肝硬変、肝臓癌へ進行するため致死的であり、臨床的に非常に重要である．肝線維化におけるPC-TPおよびThem1の役割をより明確にするため、野生型ならびにPC-TＰおよびThem1マウス肝臓より肝線維化において中心的な役割を果たす星細胞（hepatic stellate cell; HSC）を分離し、線維産生シグナルについて比較する．

【研究結果】

1. 食餌性脂肪性肝炎モデルにおけるPC-TPおよびThem1の役割

日本においては動脈硬化+高脂肪食はオリエンタル酵母より容易に購入できるが、米国では同内容の飼料が市販化されておらず、現在飼料の作成中である．

1. PC-TPおよびThem1の糖代謝における役割

各マウスから分離した初代培養肝細胞に対してインスリンを投与し、インスリン受容体からの中心的シグナルであるAktおよびFoxO1の発現をImmunoblotで解析した．

PC-TP-nullマウス由来の肝細胞では野生型と比較して、リン酸およびtotal Akt、FoxO1の発現に差は認められなかった．Them1-nullマウス由来の肝細胞では野生型と比較してインスリン刺激によるリン酸Aktの発現が低下しており、更にリン酸化FoxO1の基礎発現が低下していた．この結果は、Them1が何らかの形でAkt-FoxO1シグナル制御に関わっていることを示しており、今後更に解析の予定である．

(3) 肝線維化におけるPC-TPおよびThem1の役割

　HSCにおける解析ではPC-TPの発現は肝細胞と比較して少量であり、一方、HSCにはThem1の発現は全く認められなかった．HSCの活性化状態を反映するαsmooth muscle actinの発現強度、TGFβ1の発現レベルについても野生型とPC-TP或いはThem1-nullで差は認められず、HSCの機能自体に差はないものと考えられた．

【考察】

　現在までの実験結果は断片的であるが、PC-TPおよびThem1は、脂肪酸および脂質代謝、糖代謝、および最近小胞体ストレスへの関与も報告されたことから、様々な方面からNASHの病態形成および進行に関わっている可能性が高いと推測される．モデル動物の解析によって病態機序の解析を進めることにより、現段階では根本的治療法がないNASHへの治療を開発することが本研究の最終的な目標である．

【感想と御礼】

　私は長期留学の一部として、この若手研究者海外派遣プログラムを利用させて頂いた．2013年1月20日に書類提出のために一時帰国の後、1月23日には最渡米の予定である．まずこのプログラムに関わりお世話になった筑波大学の関係者の皆様に感謝と御礼を申し上げたい．

　約2年の長期留学のため、小さな子供二人（1歳と3歳）を連れての渡米であったため、まず生活基盤を築くのに1か月以上の時間を必要とした．それでも研究室に先任の日本人研究者の方がいたことやボストンに日本人留学者多く、コミュニティから多くの情報を得ることができて本当に有難かった．

　研究室は、教授、秘書、ラボマネージャー、ポスドク2人が米国人、私を含め日本人2人（ポスドク）、中国人2人（ポスドク、テクニシャン）、トルコ人2人（ポスドク）、韓国人1人（ポスドク）と国際色豊かで、教授のDavid Cohen先生の陽気で優しい人柄もあって雰囲気はとても明るく、英語に不慣れな私にも皆本当に親切にしてくれる．ただ、研究室の雰囲気は教授の人柄に左右されることが多いようで、ある研究室では外国人を殆ど受け入れておらず、その研究室では英語を少しでも理解できないと教授の機嫌が悪くなり、その研究室に所属した日本人はとても苦労した話も聞いた．

　他の報告書や本にもあるように、研究室での時間は割とゆるやかで、多くの人が9時ころ出勤して18時までには皆帰宅する．教授も臨床は木曜日の午後に外来を持っている以外には基本的には研究業務にあたっており、ポスドクそれぞれの研究にもきめ細やかに目を配っている．すなわち研究に打ち込める時間が、夜間まで臨床業務に忙殺されてしまう日本の臨床系研究者とは比較にならず、すなわちそれが研究の質量の差につながってしまっているのではないかと感じる．

　研究には必ず業績が伴うとは限らないが、残りの留学期間中に論理構築や思考法など目には見えない成果を得られるよう努力したい．