

What's new? —研究室探訪—

信州大学大学院医学系研究科代謝制御学教室

田中 直樹

代謝制御学教室は脂質生化学教室をもとに設立され、青山俊文教授の着任から20年目となりました。主に核内受容体・ α 型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR α) の役割やスフィンゴ脂質・サルファタイドの意義を調べてきましたが、今までの実験系を生かして生活習慣病や消化器疾患の病態解析も進めています。代謝学・栄養学の観点から様々な病気をとらえ直し、信州オリジナルの診断・予防・治療法の開発を通して社会に貢献したいと考えています。

以下に研究内容を紹介させていただきます。

PPAR α の機能と疾患との関連

PPAR α は脂肪酸 β 酸化や炎症抑制に関与しています。PPAR α ノックアウトマウスは低濃度のアルコールやトランス脂肪酸含有食により容易に脂肪肝を発症します。一方、日常で広く使われている除草剤の一種が精巣毒性・精子機能不全をきたし、PPAR α ノックアウトマウスではその傷害が軽いことも発見しました (図1)。炎症性腸疾患や肝発癌モデルでは必ずしも PPAR α の活性化が有益となっておらず、PPAR α の多彩かつ臓器特異的な機能が明らかとなりました。現在、細胞特異的 PPAR α ノックアウトマウスやメタボロミクスを用いた研究を米国立衛生研究所と計画しており、様々な疾患における PPAR α の役割がさらに解明できるのではないかと考えています。

サルファタイドの意義

硫酸化糖脂質であるサルファタイドは流血中で血栓形成を阻害します。MALDI-TOFMS を用いてサルファタイド定量系を樹立し、慢性透析患者の血清でサルファタイドが有意に低下していることを発見しました。現在、サルファタイドの体内動態や様々な疾患との関連を調べています。

非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解析

「脂肪肝は肝硬変に進行しない」と考えられていましたが、脂肪肝の中に非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) という病型があり、肝硬変や肝癌に進行しうることが明らかとなりました。現在、第二内科の大学院生とともに臨床データや検体を用いた NASH の研究を進めています。シトリン欠損症や臍切除後では「やせの脂肪肝・NASH」が出現する場合があります、診断や治療にしばしば苦慮します。これらの特殊な脂肪肝の臨床像や治療法を提唱し、患者さんの肝組織を用いてその発症機構を明らかにしました。今後も臨床・基礎教室や他施設との共同研究・人材交流・大学院教育を積極的に進めていきたいと考えています。

食事と疾患の関連

脂質や胆汁酸、消化器と代謝の研究を進めていくにつれて、栄養素と疾患の関係に興味を持ち、信州の豊かな農産物やユニークな機能性食品に健康・長寿の秘密が隠されているのかもしれないと考えられるようになりました。幸い、私と教室の中嶋が信大次代クラスター・食農産業イノベーション研究センターに参加させて頂く機会を得ました。他学部の強みを学び、異分野とのセッションにより信州オリジナルの知見が得られることを期待しています。

これからも多くの先生方と基礎・臨床研究、学生教育を進めていきたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願ひ致します。

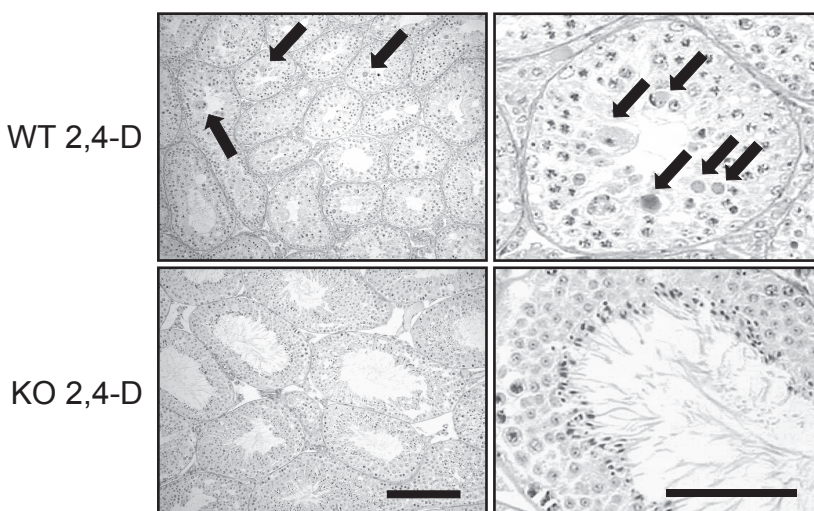


図1 野生型マウス (WT) に除草剤の一種である2,4-ジクロロフェノキシ酢酸 (2,4-D) を2週間投与すると、精細管の萎縮、精上皮細胞の変性 (矢印)、精子数の減少が見られるが、PPAR α ノックアウトマウス (KO) ではこれらの病的変化が極めて軽い。2,4-D が PPAR α を介してライディッヒ細胞のコレステロール・テストステロン代謝を攪乱することが原因と考えられた。バー=100 μ m (左), 50 μ m (右) (Harada, Tanaka et al., Arch Toxicol 2016)。