

第5回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

| 氏名 | 所属・職名 | | 助成金額 |
|----------|---|---|-------------------|
| 長田 直人 | 脳・肝インターフェースメディシン研究センター・特任助教 | | 900,000 円 |
| 研究課題名 | 過栄養による脂肪肝炎の進展機構の解明 | | |
| 研究の概要 | <p>[研究開始当初の背景, 研究の目的, 研究の方法等について記入]</p> <p>高カロリー食がもたらす過栄養や肥満は、肝臓における糖脂質代謝異常と慢性炎症に密接に関連して、脂肪肝炎を引き起こし、近年では、肝硬変・肝がんの主たる基盤病態であると考えられている。本研究は、過栄養と代謝異常・炎症をつなぐ分子として、高脂肪食によって肝臓でのタンパク質発現が誘導されるチロシン脱リン酸化酵素 Src homology phosphatase 2 (Shp2) に焦点を当て、申請者が独自に作出した脂肪肝炎・肝がんモデルマウスにおいて、肝臓特異的な Shp2 遺伝子の欠損、および Shp2 阻害剤の効果を検討する。これにより、肝臓の脂肪化から炎症の誘導・維持における Shp2 の役割を明らかにし、Shp2 が脂肪肝炎の新規治療標的分子となる可能性を検討する。</p> | | |
| 研究の成果 | <p>これまでに、Shp2(flox/flox) マウスを米国カリフォルニア大学デービス校より導入し、肝臓特異的、または骨髄細胞特異的 Shp2 欠損マウスを作成するために、Albumin-Cre マウス、または LysM-Cre マウスとそれぞれ交配し、少数の臓器特異的 Shp2 欠損マウスを得た。しかしながら、繁殖状況が当初の予想を下回っており、実験に十分な頭数を確保するまでには至っていない。今後、早急にマウスコロニーを拡大し、実験計画に従い脂肪肝炎の誘導を開始する。また、市販されている Shp2 阻害剤 NSC-87877 をマウスに投与し、阻害剤の毒性や最適な投与量を検討している。この基礎検討後、脂肪肝炎モデルマウスへの投与実験を開始する。</p> <p>さらに本研究では、脱リン酸化活性をもたずに基質と結合し続ける Shp2 変異体 (Shp2 D425A/G459S) を用いた共免疫沈降法により、Shp2 の新規基質を探索する。これまでに、野生型ヒト Shp2 cDNA をクローニングし、点変異を導入しており、すぐに使用可能な状態である。</p> | | |
| 研究成果発表状況 | <p>[雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成したWebページ等について記入]</p> <p>(学会発表) 第56回日本糖尿病学会年次学術集会 2013/05/18 熊本ホテルキャッスル 標題名: 肝臓のタンパク質チロシンホスファターゼ Shp2 による糖脂質代謝調節機構の解析 演者: 長田直人, Graham James, 太田嗣人, Haj Fawaz</p> | | |
| 経費の執行状況 | 区 分 | 執行額 (円) | 備 考 |
| | マウス購入費 データ解析用パソコン 研究試薬・消耗品類 文房具類 旅費 | 249,343 189,735 342,442 49,920 68,560 | 第134回日本薬学会年会 (熊本) |