

【成果情報名】 肝障害に伴って変動する血中タンパク質

【要 約】 マウスでは肝毒性を示す物質の投与によって TIMP-1 の分泌量が顕著に増加した。TIMP-1 は他のハザードによる肝障害でも分泌量が増加することから、肝障害の有用なバイオマーカーであると考えられる。

【部 署】 食品総合研究所・流通安全部・安全性評価研究室

【連絡先】 安全性評価研究室 029-838-8085

【成果区分】 参考

【キーワード】 バイオマーカー、TIMP-1、肝障害

【背景・ねらい】

肝臓は、毒性物質の主な標的臓器である。これまでの多くの研究成果から、肝障害の重篤さや発症メカニズムによって、血中に分泌されるタンパク質の種類や量が異なることがわかってきている。本研究では、ハザードの影響を評価することを目的として、血中の多種のタンパク質の量を測定し、肝障害を反映するタンパク質（バイオマーカー）を探索した。

まず、肝障害に伴って変動する血中の分泌タンパク質を探索するため、ヒト肝癌細胞を用いた実験や文献・データベースによって、9種の肝毒性物質処理によって量が変わる分泌タンパク質を検索した。次に候補タンパク質を絞り込むため、強い肝毒性を示す毒性物質と肝毒性をほとんど示さない毒性物質を動物（マウス）に投与し、種々の分泌タンパク質の量を測定した。多くの種類の肝毒性物質によって分泌量が変わるものを中心に、12種の分泌タンパク質の量を測定した。

【成果の内容・特徴】

1. 肝障害に伴って変動する血中の分泌タンパク質を探索した結果、9種の毒性物質（ルプラトキシンB、エチルアルコール、アセトアミノフェン、四塩化炭素、リポ多糖、コンカナバリンA、アフラトキシンB1、サイクロピアゾン酸、シトリニン）によって分泌量が変わる28種の分泌タンパク質を候補物質としてリストアップした（表1）。ほとんどすべての毒性物質によって分泌量が変わるTNF- α から、1種の毒性物質での分泌量変化しか知られていないTGFやM-CSFまで、分泌制御機構は多岐にわたると考えられた。
2. 分泌タンパク質の量を測定した結果、IL-5、IL-6、IL-10、GM-CSF、MCP-1、TIMP-1の6種の分泌が確認できた。そのうち、強い肝毒性を示すルプラトキシンBやアセトアミノフェンで分泌量が顕著に増加し、肝毒性をほとんど示さないソラニンやニバレノールではほとんど増加しないタンパク質は、金属プロテアーゼの阻害因子として知られているTIMP-1（tissue inhibitor of metalloproteinases-1）であった（表2）。TIMP-1はB型及びC型肝炎ウイルス、四塩化炭素、エチルアルコールによる肝障害でも分泌量が増加することから、肝障害を反映するバイオマーカーとして有用であると考えられる。

【成果の活用面・留意点】

肝障害で分泌量が変わる分泌タンパク質の多くは、肝障害以外の疾病でも変動することが多い。現状では、ある試験物質が肝毒性を持つことを示すには、TIMP-1だけでなくトランスアミナーゼなどの肝機能検査も併用する必要がある。今後肝障害の重篤さや発症メカニズムを反映するシステムを構築するために、肝障害のバイオマーカーとなる分泌タンパク質の種類を増やすことが必要である。

[具体的データ]

表 1 肝毒性物質によって分泌量が変化するタンパク質

分泌タンパク質
TNF- α , IL-1, 4, 6, 8, 10, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 α , 2, IGFBP1, 3, TIMP-1 PGE ₂ , cathepsin-D, G, TGF- α , β , M-CSF, GM-CSF, Mig, eotaxin, RANTES IP-10, IGF-I, CD14, Gc-globulin, elastase

表 2 毒性物質によって実際に分泌が確認できたタンパク質

	ルブラトキシシン B	アセトアミノフェン	ソラニン	ニバレノール	
IL-1 β	-	-	-	-	
IL-2	-	-	-	-	
IL-4	-	-	-	-	
IL-5	-	-	++	-	
IL-6	++	-	±	-	毒性物質処理による分泌量の増加が、
IL-10	-	-	-	++	コントロールに比べて
IL-12	-	-	-	-	
IFN- γ	-	-	-	-	
TNF- α	-	-	-	-	< 1.5 倍 -
GM-CSF	-	-	-	+	1.5 ~ 2 倍 ±
MCP-1	++	-	+	N.D.	2 ~ 5 倍 +
TIMP-1	++	++	±	+	> 5 倍 ++

[その他]

研究課題名：肝障害に伴って変動する血中タンパク質の網羅的測定法の開発

予算区分：委託費プロジェクト（食品総合）

研究期間：2003 ~ 2004 年度（2004 年度）

研究担当者：長嶋等、岩下恵子

発表論文等：

- 1) H. Nagashima *et al.*, Rubratoxin B induced the secretion of hepatic injury-related colony stimulating factors in human hepatoma cells. *Toxicology Letters*, **145**, 153-159 (2003)
- 2) K. Iwashita *et al.*, Effects of genetics, sex, and age on the toxicity of rubratoxin B in mice. *Mycotoxins*, **55**, 35-42 (2005)
- 3) H. Nagashima *et al.*, Induced secretion of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) *in vivo* and *in vitro* by hepatotoxin rubratoxin B. *Food and Chemical Toxicology*, (2006) (in press)