

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域消化器内科学教育研究分野 氏名 澤田 直也
指導教授氏名	福田眞作
論文審査担当者	主 査 大山 力 副 査 水沼英樹 副 査 鬼島 宏
(論文題目) Beneficial effect of 4-Methylumbelliferone against bile duct ligation-induced hepatic fibrosis in rats (ラット胆管結紮肝線維化モデルにおける 4 メチルウンベリフェロンの抗線維化効果)	
<p>慢性肝障害は肝臓の線維化を促進し、肝硬変へと至らしめる。ヒアルロン酸は組織の線維化において大きな役割を果たしているが、最近、利胆剤として使用されている 4-methylumbelliferone(4-MU)がヒアルロン酸の合成を抑制することが明らかになった。そこで、申請者らはラット胆管結紮モデルにおいて、肝線維化に対する 4-MU の抗線維化効果について検討した。</p> <p>胆管結紮 (bile duct ligation : BDL) を行うことによって肝線維化を誘発した。6 週齢のラットを開腹術のみを行った群 (sham 群)、通常の飼料を投与し BDL を行った群 (BDL 群)、1%の 4-MU を含む飼料を投与し BDL を行った群 (1% 4-MU 群)、5%の 4-MU を含む飼料を投与し BDL を行った群 (5% 4-MU 群) の 4 群に分けた。飼料を 1 週間投与後に開腹術あるいは胆管結紮術を行い、3 週間後に体重、肝臓重量、脾臓重量、血中 4-MU 濃度、血中ヒアルロン酸濃度、血中 alanine transaminase (ALT)、血中 alkaline phosphatase (ALP)、血中 total bilirubin (T.Bil)、血中 IV 型コラーゲン 7S (IV-c-7S)、肝臓の Hematoxylin and eosin (HE) 染色、Azan 染色、alpha-smooth muscle actin (α-SMA) を免疫染色と Western blotting で検討した。</p> <p>コントロール群、4-MU 投与群に関わらず BDL を行った群は sham 群に比較して体重が有意に軽量であった。特に 5% 4-MU 投与群の体重は BDL を行った群の中で最も軽量であった。また、BDL を行った群の肝臓重量、脾臓重量は sham 群に比較して有意に増加していた。また、4-MU の経口投与により、濃度依存性に血中 4-MU 濃度の上昇を認め、4-MU 濃度が増すととともに血中のヒアルロン酸濃度は抑制された。血中 T.Bil、ALP、ALT、IV-c-7S は BDL を行った群において sham 群よりもいずれも有意に上昇していた。5% 4-MU 投与群ではいずれの検査値も BDL 群に比較してやや低値であったが統計学的有意差は認めなかった。肝臓の HE 染色では BDL 群においても 4-MU 投与群においても門脈域の著明な細胆管増生や肝細胞の炎症、壊死を認めた。Azan 染色で線維化に関する組織学的評価を行ったが、BDL 群に比較して 4-MU 投与群では小葉間の線維架橋形成が抑制されている所見を認めた。BDL 群においては門脈域を中心に小葉間領域、中心静脈周囲にかけて α-SMA 陽性が染色されている領域を認めたが、5% 4-MU 群では小葉間や中心静脈域で α-SMA 陽性の領域が減少していた。</p> <p>以上から、4-MU はラット胆管結紮モデルにおいて、ヒアルロン酸合成を抑制することで小葉間や中心静脈域の肝線維化を抑制することが明らかになった。4-MU は肝線維化における治療薬として活用される可能性があることが示唆された。</p> <p>本研究は、肝線維化に対する 4-MU の効果を動物実験レベルで検証した唯一の研究であり、その結果は臨床応用への発展性を示唆する優れたものである。よって学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	弘前医学