

氏 名 (本籍)	アブル ファイズ カビル ウディン アフメッド Abul Faiz Kabir Uddin Ahmed
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 1 6 5 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 12 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 外科学系専攻
学 位 論 文 題 目	Immunohistochemical Expression of TGF- β , PDGF and Their Receptors in Biliary Atresia : Comparison Between Early and Late stage. (胆道閉鎖症における TGF- β , PDGF および各 受容体についての免疫組織化学的検討 : とくに根 治術時と肝移植時の比較)
	(主 査)
論 文 審 査 委 員	教授 大 井 龍 司 教授 下瀬川 徹 教授 里 見 進

論 文 内 容 要 旨

The mechanism of fibrosis that follows despite successful surgical treatment in biliary atresia is yet to be fully understood. Therefore, the *in situ* expression of fibrogenic growth factors (TGF- β and PDGF) and their corresponding receptors along with PC-I, a marker of fibrogenesis, were studied by immunohistochemistry using frozen sections from 18 cases of biliary atresia, which were divided into two groups, i.e., the early (n=12) and the late (n=6) stage group. The results were compared between these two groups.

12 specimens (4 males and 8 females) were obtained by wedge biopsy during Kasai's operation and were designated the early stage group while 6 specimens (3 males and 3 females) were obtained during liver transplantation operation and were designated the late stage group. The age of the early and late stage patients ranged from 25 days to 80 days [54.2 ± 18.4 days (mean \pm SD)] and 0.4 years to 21.9 years [7.6 ± 9.4 years (mean \pm SD)], respectively. Normal liver specimens (n=3, age : 8 months, 9 years and 57 years) served as controls. Cell types were identified by enzyme-linked double immunohistochemistry, double immunofluorescent staining and immunoelectron microscopy.

Immunohistochemistry revealed overexpression of TGF- β , PDGF and their receptors along with PC-I in the early stage, which showed no scar but mild deposition of collagen. The major cellular sources identified to be activated fibroblasts/myofibroblasts, and probably derived from the Ito cells, were distributed in the portal areas as well as in the perisinusoidal areas. Macrophages also expressed TGF- β , PDGF and their receptors but in a lesser degree. Bile duct cells expressed ligand and receptors of TGF- β and ligands of PDGF. In the late stage, which showed dense deposition of collagen and scar, expression of all these substances declined significantly.

These results suggested that TGF- β and PDGF are closely linked to fibrogenesis in biliary atresia especially in its early stage. Moreover, the difference in the results between the early and the late stage of biliary atresia suggested for the first time that a time-course of growth factor and their receptor expression in biliary atresia exists. This is important for starting an antifibrogenic treatment protocol to control fibrosis and improve the prognosis of biliary atresia following Kasai operation.

審査結果の要旨

胆道閉鎖症（以下本症）は新生児、乳児早期の代表的外科的黄疸性疾患であるが、その治療はきわめて困難であり、小児肝移植においても最も代表的な疾患であるという事実もこれを物語るものである。本症では、葛西手術により十分な胆汁排泄が得られ、治癒を見込める症例も存在する一方、根治術後黄疸が持続し、または黄疸消失が得られた後も肝線維化が進行する症例も数多く経験されている。本症における肝線維化の詳細なメカニズムはいまだ明らかでなく、本症術後治療成績を改善するためにもこれを解明することの意義は大きい。

今回著者は、本症の肝病態における肝線維化関連の増殖因子（TGF- β 、PDGF）、そのレセプターおよび線維化マーカー PC-I の関与に注目し、本症の各時期における肝標本を用いて免疫組織学的な検討を行った。検討対象は 18 例の本症肝標本（根治術時肝生検標本 12 例、肝移植時摘出標本 6 例）である。根治術時肝生検の 12 例は男性 4 例、女性 8 例、手術時日齢は 25 日から 80 日（平均 54.2 日、標準偏差 18.5 日）、肝移植時摘出標本 6 例は男女各 3 例で、年齢が 0.4 歳から 21.9 歳（平均 7.6 歳、標準偏差 9.4 歳）であった。コントロールとして正常肝 3 例（生後 8 カ月、9 歳、57 歳）を用いた。

根治術時肝生検例の検討では、免疫組織学的に TGF- β 、PDGF、それぞれのレセプターおよび PC-I の過剰発現が認められ、この時点では肝に癒痕形成はなく、軽度の線維化を示すのみであった。これらの活性発現の主体をなすのは、おそらく伊東細胞由来と思われる活性化した線維芽細胞／筋線維芽細胞で、その分布については、主として門脈域、小葉周辺に存在することが確認された。マクロファージにおいても TGF- β 、PDGF、およびそれぞれのレセプターの活性発現を認めたが、その程度は線維芽細胞／筋線維芽細胞に比較して軽度であった。胆管細胞には TGF- β のリガンドとレセプターおよび PDGF のリガンドの発現が認められた。これに対し、肝移植時摘出標本ではコラーゲンの蓄積と癒痕形成が明らかで、免疫組織学的検討では、今回検討された増殖因子（TGF- β 、PDGF）、そのレセプター、PC-I のいずれについても発現の明らかな低下が認められた。

これらの結果から、根治術時前後において、TGF- β と PDGF が胆道閉鎖症の肝線維化の進行・活動性に密接に関与していることが示され、また、根治術時と肝移植時の比較から、これらの増殖因子およびレセプターの発現が病態の推移に伴って経時的に変化することが明らかとなった。これらの知見についてはこれまでに報告がない。

今回得られた結果は、本症の肝線維化を抑制する治療法を開発する上できわめて有用な情報を提供するものであり、これによってもたらされる葛西術後の本症の予後の改善に大きな期待が寄せられる。本研究は、きわめて新しくかつ独創的な研究と考えられ、学位論文に値するものである。