

氏 名（本籍）	千 田 明 紀
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 博 第 1 8 9 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 4 年 3 月 2 5 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	肝再生過程，特に脂質動態に果たすバリンの役割 に関する研究

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教 授 里 見 進 教 授 大 井 龍 司
	教 授 水 柿 道 直

論文内容要旨

研究目的

本研究ではラット70%部分肝切除後の肝再生過程における、血清および肝臓組織内の脂質動態に及ぼすバリンの効果を明らかにすることを目的とした。

研究方法

8週齢のCrj:Donryu系雄ラットを4日間予備飼育し、70%部分肝切除を施行した。対照群として3%乳製カゼイン添加飼料を、バリン群として3%L-バリン添加飼料を給餌した。部分肝切除後の肝再生の指標として再生肝重量の測定、再生肝重量と体重より再生肝体重比を算出、肝切除後1, 2, 3, 4, 6, 8日後の血清、再生肝臓組織中の脂質定量を行った。さらに、バリン混餌投与群および対照群の再生肝を用いて、アポリポ蛋白質のmRNAの発現差を経時的に検討した。

研究結果

再生肝体重比は、バリン群では肝切除後3日目以降において対照群に比し有意に高値を示した。肝臓組織中総脂質量は肝切除後、対照群では漸減していくのに対し、バリン群では2日目で対照群に比し有意に高値を示した。肝臓組織中トリグリセライド（以下、TG）値は、バリン群では肝切除後1, 2日目で対照群に比し有意に高値を示した。肝臓組織中総コレステロール値は、肝切除後は両群ともに上昇していたが、バリン群では2日目で対照群に比し有意に高値を示した。肝切除早期の血清TG濃度は、肝切除後は両群ともに低下したが、バリン群では1, 4日目で対照群に比し有意に低値であった。血清遊離脂肪酸値は、肝切除後は両群ともに上昇し、バリン群では1, 2日目で対照群に比し有意に高値であった。血清総ケトン体濃度は、対照群では肝切除後4日目まで正常値より低値を示したが、バリン群では1, 2日目で対照群に比し有意に高値であった。血清LCAT活性値は、バリン群では肝切除後4日目より漸増し、6日目で最大活性を示した。3日目以降対照群に比し高い活性値を維持し、4日目では対照群に比し有意に高値であった。また、アポリポ蛋白質ApoA I, ApoA II, ApoAIV, ApoC I, ApoC IIIのmRNAの発現差を肝切除後経時的にノーザン法にて確認した。その結果、肝切除後24時間では両群ともに低下したが、バリン群ではApoA IとApoC Iは48時間後より上昇した。48時間でLCATのアクチベーターであるApoA Iは対照群と比較して1.5倍、ApoC Iは3倍の発現誘導の差を認めた。

結 語

バリンを投与することにより、部分肝切除後早期の再生肝において、TG と総コレステロールの蓄積亢進が認められた。血清中では脂肪酸の β 酸化の際生産されるケトン体が高値であったことより、部分肝切除早期の再生肝では増加した血清中の遊離脂肪酸を取り込み、 β 酸化によりATPの産生を亢進していると考えられた。また、蓄積されたTGも遊離脂肪酸に分解され、同様にATPを産生し、肝再生を促進している可能性が示唆された。リポ蛋白質の代謝・合成系の改善は認められなかった。しかしながら、アポリポ蛋白質の解析では、LCATのアクチベーターであるApoA I、Apoc Iの発現誘導増強と血清LCAT活性値の上昇が認められたことから、残存肝細胞の機能が早期に回復した可能性が示唆された。

研究の意義、独創的な点

本研究では、肝再生過程における血清ならびに肝組織中の脂質を測定し、バリン投与による肝再生効果時の脂質動態の変動を明らかにした。

本研究は、アミノ酸であるバリンを投与することにより、肝再生過程における脂質動態に影響を及ぼすことを初めて明らかにした点で独創的である。

審査結果の要旨

バリンは部分肝切除後の再生肝に投与することにより、肝再生促進効果を有することが明らかとなっている。さらに、バリン投与による肝再生促進効果の機序のひとつとして、脂質代謝の β 酸化の律速因子となる酵素である VLAD (very-long chain acyl-CoA dehydrogenase) 遺伝子、あるいはいくつかのアポリポ蛋白質の発現が増強し、肝切後早期に β 酸化を亢進し細胞増殖に必要なエネルギーを得ている可能性が示唆されていた。

そこで本研究では、ラット 70%部分肝切除後の肝再生過程における、血清および肝臓組織内の脂質動態に及ぼすバリンの効果を詳細に検討している。

その結果、バリンを投与することにより、部分肝切除後早期の再生肝において、TG と総コレステロールの蓄積亢進が認められ、血清中では遊離脂肪酸、脂肪酸の β 酸化の際生産されるケトン体が高値になることが明らかとなった。このことより、バリンを投与した部分肝切除早期の再生肝では、増加した血清中の遊離脂肪酸を取り込み、 β 酸化により ATP の産生を亢進し肝再生を促進している可能性、また、肝臓より TG を運び出すリポ蛋白質である VLDL や VLDL 中の TG の上昇を認めなかったことにより、肝切後に肝内に蓄積された TG も遊離脂肪酸に分解され、同様に ATP を産生し、肝再生を促進している可能性を示唆している。バリン投与により、リポ蛋白質の代謝・合成系の改善は認められなかったものの、アポリポ蛋白質の解析では、LCAT のアクチベーターである ApoA I, ApoC I の発現誘導増強と血清 LCAT 活性値の上昇が認められたことから、残存肝細胞の機能が早期に回復した可能性も示唆している。

本研究は、肝再生過程における血清ならびに肝組織中の脂質を測定し、バリン投与による肝再生効果時の脂質動態の変動を明らかにした点で独創的であり、また、アミノ酸であるバリンを投与することにより、肝再生過程における脂質動態に影響を及ぼすことを初めて明らかにした点で十分意義のあるものであり、学位を授与するのに値するものと判断される。