

氏 名（本籍）	成 田 知 宏
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 博 第 2 2 2 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 7 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 ） 医 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	Hemin 前 投 与 に よ る 肝 線 維 化 抑 制 効 果 の 検 討

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員	教 授 里 見 進	教 授 松 野 正 紀
	教 授 下 瀬 川 徹	

論文内容要旨

目 的

四塩化炭素 (CCl_4) は、肝細胞で $\text{CCl}_3\cdot$ に代謝され、活性酸素産生、脂質リン酸化を引き起こし肝障害をもたらす事が知られ、急性肝障害モデルや長期投与による肝線維化モデルに用いられている。

近年、活性酸素等に対する抵抗性を細胞・組織にもたらし、臓器保護に働くタンパクとして Heme Oxygenase-1 (HO-1) が注目され、広く研究されている。

本研究では、抗酸化作用を持つ HO-1 を Hemin を用いて誘導、発現させることにより、 CCl_4 投与に伴う肝障害、肝線維化が抑制されるか否かの検討を行った。

方 法

雄性 Wister ラットを用いて CCl_4 一回投与後 24 時間後のラットを急性肝障害モデルとし、 CCl_4 を 4 週間、計 8 回投与後 72 時間後のラットを肝線維化モデルとした。Hemin は、 CCl_4 投与の 24 時間前に投与した。各群における肝組織標本、血清生化学検査、肝内アポトーシス、肝 HO-1 蛋白量、肝 HO-1 酵素活性を比較検討した。

結 果

Hemin 投与により、肝組織中の HO-1 の蛋白量及び活性が上昇し、肝細胞の空胞変性等の急性肝障害の軽減、肝線維化面積の有意な減少、血清トランスアミナーゼ活性の低下、肝細胞のアポトーシスの抑制、Lipid peroxide に示される酸化ストレスの抑制が認められた。

結 論

Hemin 前投与による HO-1 蛋白及び活性の上昇が、 CCl_4 投与による酸化的ストレスに対する肝細胞保護効果を示し、急性肝障害の抑制、引いては組織破壊及び修復の結果である線維化の抑制をもたらしたと考えられた。

審査結果の要旨

肝硬変は全ての慢性肝疾患の週末像であり、今日まで様々な予防法、治療法が研究されているが、その方法は未だ確立されていない。今日、臨床的、実験的慢性肝疾患において、活性酸素による酸化ストレスの関与が注目されている。既報によると、抗酸化作用を有する薬剤を用いて肝障害が軽減され得たとの報告が多数見られる。その中でも Heme Oxygenase-1 (HO-1) は抗酸化、抗炎症、抗アポトーシス作用、抗免疫作用を有するタンパク質として多数の研究が報告されており、種々の臓器における細胞保護作用が多数報告されている。肝臓においては、肝虚血再還流障害の軽減や移植の分野における肝グラフトの長期保存での viability の向上など、肝細胞保護に働く報告がある。今日まで線維化経路に関わる諸因子を阻止することにより、肝線維化を抑制する基礎的及び臨床的研究は多数あるが、HO-1 を薬剤で誘導することによる肝線維化抑制の試みはこれまで報告されていない。

本研究では酸化ストレスがその障害機序に関与することが知られ、既報においても多数の研究報告が見られる四塩化炭素 (CCl₄) 投与ラット肝線維化モデルに対し、HO-1 を誘導する薬剤として Hemin を用いてその肝線維化抑制効果を検討している。その結果、Hemin 前投与によって CCl₄ 投与による酸化ストレスの指標である過酸化脂質が有意に抑制され、肝障害、肝細胞アポトーシス、肝線維化面積が有意に低下することが明らかにされた。事前に HO-1 誘導することが、移植肝グラフトの長期保存効果や脂肪肝の虚血再還流障害の軽減効果を示した研究報告も見られ、本研究結果からも、ストレスを与える前に予め HO-1 が誘導されていることが、肝障害、肝線維化の有意な抑制に寄与していることが示唆された。

本研究により、抗酸化ストレスが肝線維化抑制の戦略となりうることがあらためて明らかになり、同時に HO-1 を薬剤で誘導することにより肝線維化が抑制されることが初めて示された。今後の臨床応用への課題は残されているものの、その期待がもてる研究結果であり、十分に学位に値する研究内容である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。