

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 谷 吉 朗

肝硬変は世界的に重要な疾患であるにもかかわらず、これまでよい治療薬がない。治療薬の開発に有用な病態モデルの開発とそれを用いた病変形成過程の詳細な解析が必須である。また、肝硬変患者あるいは肝硬変モデルでの成長ホルモン（GH）濃度についての研究はあるが、肝硬変の病変形成へのGHの関与についてはほとんど知られていない。一方Miniラットは、Wistarラットを親系統にもつ遺伝子導入動物で、ラットGHmRNAに対するアンチセンス遺伝子がcDNAとして導入されており、mRNAレベルでGH遺伝子発現を抑制する。Miniラットに慢性的薬物性肝傷害を惹起すると肝硬変が誘発されるが、その病理発生は通常のラットとは異なることが予想されている。

本研究では雄性Miniラット肝機能の基本的性質について検討し、thioacetamide（TAA）誘発肝硬変の病変形成過程、すなわち、肝傷害と修復の過程でのGHの役割に関して、Miniラットを用いて毒性病理学的に検討を加えた。

12週齢の雄性Miniラットの血中GH濃度をWistarラットと比較したところ、ピーク付近で約1/4、全体的にも約2/5の有意な低値を示すことを実証し、MiniラットがGH欠乏モデル動物であることを確認した。また6週齢から6箇月齢までの無処置雄性MiniラットではWistarラットと比較して、CYP総含有量ならびにCYP2C11およびCYP3A2活性の有意な低下と、CYP2E1活性の軽度な上昇が認められた。これらの傾向は、すでに報告されている種々のGH欠乏モデルラットと一致していた。

代表的な肝薬物代謝酵素誘導剤である3-methylcholanthreneおよびphenobarbitalを雄性MiniラットおよびWistarラットに3日間反復投与したところ、それぞれCYP1A1およびCYP2B1、特にCYP1A1の有意な誘導が認められた。その原因については、GHの影響、相対肝臓重量の低値、薬物動態学的影響などが考えられた。

TAA飲水投与2週間目から、Miniラットでのみ肝線維化が認められ、4週間目には肝線維症、8週間目には肝硬変に進行した。門脈域を中心に増生した結合組織に一致して胆管上皮細胞が増殖し、これを囲むように肝星細胞が増殖していた。一方、Wistarラットは同じ条件下でも病変進行が遅く、投与8週間目でも軽度の線維化がみられるにとどまり、Miniラットで認められた所見はほとんど認められなかった。このことから、GHの欠乏は肝硬変の進行を促進することが示された。

肝臓を構成する各細胞がTAA単回経口投与後にどのような動態を示すかを検討した。肝細胞壊死に対して、主に肝細胞自身の再生により組織再生が行われたWistarラットに比べると、Miniラットでは肝細胞壊死がより広範囲に及び、かつ肝細胞増殖が抑制された。この抑制に対する代償性反応としてoval細胞が増殖したが、その一部が胆管上皮へと分化し、残りは肝細胞へ分化したものと推測された。Miniラ

ットの肝臓でのIGF-I遺伝子発現はWistarラットの半分以下であった。MiniラットではTAA投与後に減少したIGF-I発現が7日後でも回復せず、oval細胞増殖との関連性が示唆された。HGFおよびTGF- β_1 の関与は明らかではなかった。

GH投与によりTAA誘発肝傷害を修飾できるかどうかについて検討した。ブタ下垂体より抽出したGHはTAA誘発肝傷害に対して抑制的効果を示した。GHは肝細胞再生を促進し、oval細胞の増殖を抑制することでTAA誘発肝傷害を軽減したと考えられた。さらに、MiniラットのIGF-I発現が低い原因がGH欠乏によることが明らかとなった。

TAAをMiniラットに反復経口投与した結果、胆管上皮細胞の著明な増殖と、oval細胞の持続的な増殖が認められたことから、MiniラットではTAAの持続投与によって胆汁排泄系の継続的傷害および肝細胞再生の抑制が生じることが示唆された。これら上皮細胞および肝星細胞の増殖が、TAA投与によりMiniラットで早期に発症する肝線維症および肝硬変の病変形成過程に重要であることが示唆された。

本研究によって、雄性Miniラットの肝薬物代謝酵素の詳細が、発現および誘導を含めて初めて明らかにされ、さらにMiniラットはTAA投与によって早期に肝硬変が誘発される系統であることがわかった。したがって、Miniラットは特別な処置を必要としないGH欠損肝硬変モデルと考えられ、今後の肝硬変研究での有用性が期待された。よって審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。