

## 論文の内容の要旨

論文題目

Gene Expression Profile Analysis of the Mouse Liver During  
Bacteria-Induced Fulminant Hepatitis by a cDNA Microarray system

和訳      マウス細菌誘導性劇症肝炎モデルでの肝臓における  
DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析

指導教官      松島綱治教授

東京大学医学系研究科

平成 11 年 4 月 1 日入学

医学博士課程

社会医学専攻

氏名      董 紅燕

劇症肝不全(Fulminant hepatic failure: FHF)は、突然かつ激烈に発症する広範な肝障害を主徴とする。FHF の分子機構を明らかにする目的で、マウスに熱処理を施した *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) を投与 7 日後に lipopolysaccharide (LPS) を投与し、本病態モデルを作成し遺伝子発現の変動を cDNA マイクロアレイにて解析した。この cDNA マイクロアレイには、合計 352 種類の遺伝子がスポットしてあり、サイトカイン・ケモカイン及びその受容体 (33 のケモカインと 21 のケモカイン受容体、28 のサイトカインと 35 のサイトカイン受容体)、Serial Analysis of Gene Expression にてマウス肝臓での発現量が多いことを確認した 230 の遺伝子を含んでいる。本モデルにおいて、*P.acnes* 投与 1、5、7 日目、LPS 投与 3 時間、6 時間目の計 5 ポイントにおいて肝臓を採取し、cDNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現変動を包括的に解析した。その結果 335 個の遺伝子が、少なくともひとつのタイムポイントにおいて正常肝に比べて 2 倍以上の発現変動を示した。

階層的クラスタ解析を行ったところ、ヘムオキシゲナーゼ-1 とニコチンアミド-N-メチルトランスフェラーゼなど数種の遺伝子の発現が上昇したことを除いて、多くの薬物代謝酵素は病態の進展とともに発現量が低下した。Mig、

IP-10、RANTES、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ などのケモカイン・サイトカイン遺伝子の発現も顕著な変動を示した。さらにこれまで本病態とは関連が指摘されていなかったIL-18結合蛋白、ケモカインCXCL16(Bonzoのリガンド)、ESTsの発現が顕著な変動を示した。特にEST3はT細胞 $\gamma$ 受容体のV2、V3Pセグメントとホモロジーを有し、かつ炎症の進展とともに発現量が低下することから、炎症経過と何らかの関連を有する遺伝子であることが推測された。

本研究は、マウスFHFモデルにおける遺伝子発現プロファイルの変動をcDNAマイクロアレイにより包括的に解析したものであり、FHF発現の分子機構の更なる理解につながることを期待される。