

審査の結果の要旨

氏名 董 紅燕

劇症肝炎は広範な肝細胞壊死を主徴とする致死率の高い病態である。劇症肝炎の発症機序を解明するために、マウス肝特異的 cDNA マイクロアレイを用いてマウス劇症肝炎モデルの肝遺伝子発現変化を解析し以下の結果を得た。

1. マウス肝特異的 cDNA マイクロアレイを開発した。この cDNA アレイはサイトカイン、ケモカインおよびそのレセプター群、さらにマウス正常肝 SAGE 解析に基づく肝代謝酵素遺伝子群（合計 352 遺伝子）を含み、外来物質や他の炎症刺激によるマウス肝遺伝子発現変化を解析するのに有用である。
2. *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) 投与 7 日後に LPS を投与し、マウス劇症肝炎モデルを作成した。上記マウス肝特異的 cDNA マイクロアレイを用いて、経時的に 6 タイムポイントでの肝遺伝子発現変化を解析した。その結果解析した遺伝子のうち 95% (335/352 遺伝子) が有意に遺伝子発現変化を示した。
3. CYP ファミリーや GST ファミリーといった大半の薬物代謝酵素は遺伝子発現が低下した。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少数の薬物代謝酵素では遺伝子発現が上昇するものもあった。
4. ケモカイン・サイトカインに関しては、Mig、IP-10、RANTES、TNF- α 、IFN- γ など本マウス劇症肝炎モデルで既に遺伝子発現変化が指摘されている

群に加えて、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)の遺伝子発現変化が観察された。

5. EST3(BE133034)は T 細胞 γ 受容体の V2、V3P セグメントに類似した配列を有し、炎症の進展とともにその遺伝子発現が低下することが示された。EST3 の全長は約 1000bp で染色体 10 番に位置し 4 つの exon から構成されることが予想された。マウス EST3 想定ペプチドはシグナル配列を含み、アミノ酸ベースでヒト EST3 と 87%の相同性があると推定された。また、EST3 の遺伝子発現低下は LPS 投与による劇症肝炎モデルで認められたが、他の肝毒性物質では認められなかった。このことより EST3 は抗炎症作用を有し本病態における治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

本研究は *P.acnes*+LPS 投与によるマウス劇症肝炎モデルをマウス肝特異的 cDNA マイクロアレイを用いて包括的に遺伝子発現変動を解析し、未知遺伝子を含む、これまで本病態と関連が指摘されていなかった遺伝子群を明らかにした。劇症肝炎発症の分子機構のさらなる理解に寄与するものと考えられ、学位の授与に値するものと思われる。