

## 審査の結果の要旨

氏名 渡邊 尚子

本研究は多彩な生理活性を有する Lysophosphatidic acid (LPA)と、その産生酵素である Autotaxin (ATX)の、肝疾患における意義の検討を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. C型慢性肝疾患患者において、血清 ATX 活性と血漿 LPA 濃度は、健康成人よりも有意に上昇しており、互いに相関関係が認められた。肝線維化の指標となりうる血液マーカーとの相関もみられ、さらに、血清 ATX 活性と血漿 LPA 濃度は、病理組織学的にも線維化の程度と相関が認められた。また、Westernblot 分析では、血清中の ATX 活性は ATX 蛋白量と相関がみられ、活性亢進が蛋白量増加を反映していることが示された。
2. Carbon Tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)投与慢性肝障害ラットでも同様に、血清 ATX 活性と血漿 LPA 濃度は互いに相関して、有意に上昇しており、さらに病理組織学的に肝線維化と相関していることを確認した。また、RT-PCR 分析により、線維肝における ATX mRNA の発現量は CCl<sub>4</sub> 投与群で亢進しておらず、CCl<sub>4</sub> 投与慢性肝障害ラットにおける血清 ATX 活性亢進は、肝臓における転写レベルでの ATX 産生亢進によるものではないことが示された。CCl<sub>4</sub> 投与マウス線維肝に対し免疫染色を行ったところ、ATX の発現は、肝細胞・非肝細胞間で差はなく、肝臓構成細胞における局在はみられなかった。
3. 70%部分肝切除ラットでは、肝切除 3 時間後から血清 ATX 活性亢進が

みられ、肝臓での ATX のクリアランス低下の可能性が示唆された。

4. Dimethylnitrosamine (DMN)投与急性肝障害ラットでは、血清 ATX 活性と血漿 LPA 濃度は互いに相関し、いずれも有意に上昇していた。また、血清 ATX 活性は、alanine aminotransferase (ALT)と相関を認め、急性肝障害においては肝障害の程度に関与している可能性が示唆された。

以上、本論文は、肝線維化での血清 ATX 活性亢進ならびに血漿 LPA 濃度増加、さらに血清 ATX 活性が血漿 LPA 濃度を規定している可能性より、ATX および LPA が、肝線維化ならびに肝障害に何らかの働きを有する可能性があることを示した。ATX の産生・代謝経路は、依然解明されていないが、肝障害における血清 ATX 活性亢進の機序として、ATX の肝臓における産生亢進というよりクリアランス低下の可能性が考えられた。肝障害における血中 ATX・LPA の動態についての報告は今までになく、本研究が初めての報告と思われる。肝疾患、特に肝線維化の診断に貢献することが期待され、学位の授与に値するものと考えられる。