

## 審査の結果の要旨

氏名 西川 尚子

Hepatocyte growth factor (HGF) は急性および慢性肝不全の治療を目的とした投与が考慮されている物質であるが、内因性の HGF 量や活性の上昇は HGF 投与と同様の効果をもたらすことが期待されている。本研究は、HGF の産生調節につき、既報のロイシン以外のアミノ酸の効果を検討したものである。更に、これらアミノ酸による HGF 産生促進作用に関して、その作用機序として情報伝達系の一つである mammalian target of rapamycin (mTOR) 系との関与についても解析し、下記の結果を得ている。

1. 肝星細胞に 20 種類のアミノ酸を添加したところ、ロイシン以外にグルタミンおよびプロリンが有意に培地中の HGF 濃度を上昇させたことが示された。
2. 正常ラットに対してグルタミンおよびプロリンを投与した場合、肝および血中 HGF 値は有意に上昇することが示された。
3. 肝星細胞において、ロイシンを培地中に加えると、p70 S6 kinase の活性化と 4E-BP1 のリン酸化が急速に促進されることが示された。さらに、mTOR の特異的インヒビターであるラパマイシンを添加すると、ロイシンによる p70 S6 kinase の活性の上昇と 4E-BP1 のリン酸化は抑制された。また、ラパマイシンはロイシンによる HGF 産生促進効果を濃度依存的に抑制した。これらの実験結果より、ロイシンは mTOR 系すなわち p70 S6 kinase および 4E-BP1 のリン酸化を介して肝星細胞の HGF 産生を促進することが示された。
4. 一方、肝星細胞においてグルタミンおよびプロリン添加によって、ロイシンのように明らかな p70 S6 kinase 及び 4E-BP1 のリン酸化の促進はみられなかった。それにも関わらず、グルタミンおよびプロリンによる HGF の産生促進効果はロイシンによる効果とほぼ同等であった。これらの結果より、グルタミンおよびプロリンは mTOR 系の蛋白合成調節経路を介さずに HGF 産生を促進することが示唆された。

以上、本論文は肝星細胞において、ロイシン以外にもグルタミンおよびプロリンがいわゆる薬理作用を介して、肝における HGF の産生を増加させている可能性があることを明らかにした。また、HGF 産生の機序に関しロイシンは mTOR 系を活性化するのに対し、グルタミンとプロリンはこの系をほとんど活性化しないことも明らかにした。本研究はこれまで明らかにされていなかったアミノ酸

による HGF 産生促進作用に関して重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。