

〔課程-2〕

審査の結果の要旨

氏名 稲垣 冬樹

本研究は大きく2つの研究内容から構成されている。1つめの研究では、マウス肝炎モデルの解析をおこなうことで、肝炎の発症・増悪化に特異的に働き、分子標的薬のターゲットとなり得る分子を見出すことを試みた。また、2つめの研究では、肝細胞癌や転移性肝癌に対する有効な治療法である「繰り返し肝切除」をおこなう際に問題となる前回手術後の癒着と残存肝の予備能の低下という2つの臨床上の問題点を、マウスの系を用いて解決することを試みた。そして、得られた結果は下記の通りである。

(研究1)

1. マウス急性・慢性肝炎モデルにおいて、ネフロネクチンの発現上昇が認められた。セルソーターを用いて肝構成細胞を分取して、ネフロネクチンの発現を調べたところ、発現細胞は主に **Thy1** 陽性の間葉系細胞や **EpCAM** 陽性の胆管上皮細胞であった。
2. **Hydrodynamic tail vein injection(HTVi)**法を用いて肝臓においてネフロネクチンを強制発現させたところ、肝実質内に肉芽腫様の細胞集簇像が多数形成された。免疫染色をおこなったところ、集簇した細胞は主に **CD4** 陽性 **T** 細胞や **NKT** 細胞であった。
3. **HTVi** 法を用いて **RGD** モチーフの欠損変異体を強制発現させたところ、細胞集簇像の形成頻度は低下した。以上の結果より、**RGD** モチーフとインテグリンの相互作用が細胞集簇像の形成に必要であることが明らかとなった。
4. ネフロネクチンの強制発現によって、**ConA** 誘導急性肝炎は増悪化した。
5. ヒト組織の免疫染色においてもネフロネクチンの発現上昇が認められることから、ヒト肝炎の増悪化因子としても、ネフロネクチンが働くことが示唆された。

(研究 2)

1. 従来のマウス肝切除モデルでは肝離断面への術後癒着を再現することが出来なかったため、新たに肝切除後癒着マウスモデルを確立して、モデルとしての妥当性を明らかにした。
2. 胎児肝中皮細胞を、セルソーターを用いて分取して、温度応答性培養皿上でシート状に培養した。作成した胎児肝中皮細胞シートを肝離断面に貼付したところ、肝離断面への術後癒着が顕著に抑えられた。一方、コントロールとして用いた線維芽細胞シート貼付群では癒着防止効果はほとんど認められなかった。また腹膜中皮細胞シート貼付群でも胎児肝中皮細胞シート貼付群ほどではないが癒着防止効果が認められた。
3. 肝再生に及ぼす影響についても検討したが、胎児肝中皮細胞シート貼付群では非貼付群や腹膜中皮細胞シート貼付群に比べて肝細胞の増殖が盛んになっていた。一方、肝細胞の肥大については 3 群の間で有意差はなかった。シートから分泌される **Mdk** や **Ptn** のような増殖因子によって肝再生は促進されていた。血清アルブミン値の回復も胎児肝中皮細胞シート貼付群が一番早かった。

以上、研究 1 では成体肝臓におけるネフロネクチンの発現・機能解析をおこない、ネフロネクチンが肝炎の増悪化因子として働きうることを明らかにした。また研究 2 では肝中皮細胞シートを用いることで、これまで解決が困難であった肝切除後の癒着および肝再生能の低下という 2 つの問題を解決しうることを示した。いずれの研究結果も新規性に富むと共に、今後研究内容を発展させることで、将来的に分子標的薬の開発や癒着防止・肝再生促進療法の実用化へとつながることが期待でき、学位の授与に値するものと考えられる。