

Intrahepatic microcirculatory disorder,
parenchymal hypoxia and NOX4 upregulation
result in zonal differences in hepatocyte
apoptosis following lipopolysaccharide- and D-
galactosamine-induced acute liver failure in
rats

田中, 正剛

<https://doi.org/10.15017/1441111>

出版情報 : 九州大学, 2013, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : 全文ファイル公表済

論文審査の結果の要旨

急性肝不全 (ALF, acute liver failure) の機序は未だ完全には解明されていないが、肝内マクロファージの活性化が肝内微小循環障害と肝実質細胞の細胞死を通して ALF の発症に重要であると考えられている。肝内微小循環障害の研究は、動物モデルに生体顕微鏡を用いてなされてきたが、この方法の限界の1つは、血流とそれを取り巻く病理的変化を同時に評価できないことであった。本研究において、申請者は、肝内微小循環を病理学的に評価するために、蛍光物質 tetramethyl isothiocyanate (TMITC)-dextran を投与する新たな方法を開発し、活性化マクロファージと肝内微小循環障害との関連性の解明を試みた。Wister ラットへのリポ多糖と D-ガラクトサミンの投与により誘導された ALF では肝臓 zone 3 (pericentral zone)において、肝内微小循環障害が認められた。免疫組織染色法と TMITC-dextran イメージ法を併せた解析を行い、マクロファージは主として zone 2 (intermediate zone)に分布するが、切断型カスパーゼ陽性肝細胞、低酸素の指標ピモニダゾール(pimonidazole)および hypoxia-inducible factor 1- α (HIF1- α)は zone 3 に豊富であることが明らかとなった。また、酸化ストレスの指標である 4-hydroxy-2-nonenal や NOX4 陽性細胞は主に zone 3 実質に局在しており、zone 3 でアポトーシスに陥った肝細胞の大部分は NOX4 と共局在していた。以上より、申請者は、「zone 3 でのアポトーシスは、肝内微小循環障害による低酸素状態の結果であり、活性化マクロファージによるものではないと考えられ、zone 3 での酸化ストレスの増大が肝細胞のアポトーシスの進展に寄与するらしい」と結論づけた。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員により専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについてもおおむね満足すべき回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。