

サイトカインによる肝星細胞の細胞外マトリックス 発現調節に関する研究

井上, 麻美

<https://hdl.handle.net/2324/1654686>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（システム生命科学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名	井上 麻美			
論文名	サイトカインによる肝星細胞の細胞外マトリックス発現調節に関する研究			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	久原 哲
	副査	九州大学	准教授	田代 康介
	副査	九州大学	准教授	片倉 喜範

論文審査の結果の要旨

肝臓は、生体構成成分の代謝系の大部分を担い、生命の恒常性維持に寄与している必須の臓器である。肝炎ウイルスやアルコールなどの薬物によって障害を受け慢性的な炎症が起こると細胞外マトリックスが過剰に蓄積し、肝線維化症や肝硬変などの重篤な疾病を引き起こすが、臨床的に有効な治療方法は未だ開発されていない。線維化の原因である細胞外マトリックス合成は肝臓構成細胞である肝星細胞に様々な炎症性サイトカインが複合的に作用して制御されていると考えられているが、これまでに複合的なサイトカインの影響については十分な研究がなされていない。本論文は、サイトカインの複合的な作用を肝星培養細胞と肝硬変マウスを対象として解析したものである。

まず、ヒト肝癌患者由来の初代培養肝星細胞 (primary hepatic stellate cell) と従来の不死化細胞株 LX-2 細胞を用いて、複数の炎症性サイトカインによる抗線維化活性を細胞外マトリックス分解酵素 (matrix metalloproteinase-1 (MMP1)) と線維化タンパク質 (α -smooth muscle actin (α -SMA)) の発現変動を指標にして評価している。その結果、肝線維化症との関連が報告されている5種類のサイトカインの複合作用は MMP1 の発現増加と α -SMA の発現減少を引き起こす著しい抗線維化活性を示し、さらに、複合作用を担うサイトカインを探索した結果、TNF- α と IL-1 α の共刺激が抗線維化を強く誘導する役割を担うことを明らかにしている。

次に、TNF- α と IL-1 α の共刺激による肝星細胞での抗線維化を誘導する細胞内シグナル伝達経路を解析している。その結果、TNF- α と IL-1 α の共刺激は、MAPK 経路の p38 α / β と ERK1/2 の活性化を介して肝星細胞の抗線維化活性を惹起することを明らかにしている。

さらに、TNF- α と IL-1 α の共刺激が肝線維化したマウス肝臓へ与える効果を解明するために、四塩化炭素投与によって作成した肝硬変マウスを対象として検討している。その結果、肝硬変マウスへの TNF- α と IL-1 α サイトカインの投与は、線維化タンパク質である α -SMA タンパク質の量を正常肝臓と同レベル量に減少させること、さらに、炎症に応じて起きる肝細胞の細胞分裂を減少させ、組織状態を肝線維化から正常な状態に戻すことを見出している。これらの結果から、TNF- α と IL-1 α サイトカインによる共刺激は肝硬変マウスにおいても抗線維化作用を示し、さらに、肝機能改善の作用を持つことを明らかにしている。

以上要するに、本論文では、肝線維化に対するサイトカインの複合作用を解析し、TNF- α と IL-1 α の共刺激が培養肝星細胞及び肝硬変マウスの肝臓に対して抗線維化を誘導することを明らかにしたものであり、複合的なサイトカイン作用の分子機構解明に新しい知見を提供し、システム生命科学および細胞生物学の発展に寄与する価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (システム生命科学) の学位を受ける資格があるものと認める。