

Recombinant human soluble thrombomodulin
ameliorates acetaminophen-induced liver
toxicity in mice

栞野, 哲史

<https://doi.org/10.15017/4060030>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

(別紙様式2)

氏名	栗野 哲史			
論文名	Recombinant human soluble thrombomodulin ameliorates acetaminophen-induced liver toxicity in mice			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	山浦 健
	副査	九州大学	教授	田口 智章
	副査	九州大学	教授	鈴木 淳史

論文審査の結果の要旨

急性肝不全に対する唯一効果的な治療は肝移植のみであり、急性肝不全に対する効果的な内科的治療法の開発が急務である。急性肝不全の進展には肝内微小障害が重要な役割を果たしていると考えられているが、急性肝不全治療に適した抗凝固薬はまだ確立されていない。遺伝子組み換え型ヒト可溶性トロンボモジュリンアルファ (rhTM) は抗炎症作用を併せ持つ抗凝固薬として開発された。アセトアミノフェン誘発肝障害は特に、代謝産物による直接的な肝毒性と同様に、肝内の過凝固によりもたらされる。

本研究ではアセトアミノフェン誘発肝障害治療における抗凝固薬の有用性を評価するため、rhTMをマウスアセトアミノフェン誘発肝障害モデルマウスに投与し肝障害を解析した。rhTM治療群では、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ値、フィブリン分解産物値はコントロール群と比べて有意に低下した。さらに、rhTMは肝組織切片における壊死領域およびフィブリン沈着を軽減した。rhTMはコントロール群と比較して、凝固関連遺伝子、炎症性サイトカインの mRNA 発現を抑制した。rhTM投与はアセトアミノフェン投与2時間後における肝 GSH 量を変化させなかったが、投与4時間後の GSH 量を回復させた。以上より、rhTMは抗凝固作用により肝臓の血液灌流を改善させることにより、二次的な肝障害を抑制して、アセトアミノフェン誘発肝障害マウスの肝障害を改善することが示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員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質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。