Pirfenidone attenuates acetaminophen-induced liver injury via suppressing c-Jun N-terminal kinase phosphorylation

田代, 茂樹

https://hdl.handle.net/2324/4784478

出版情報: Kyushu University, 2021, 博士(医学), 課程博士

バージョン:

権利関係:(c) 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

(別紙様式2)

氏 名	田代 茂樹
論 文 名	Pirfenidone attenuates acetaminophen-induced liver injury via suppressing c-Jun N-terminal kinase phosphorylation
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 田尻 達郎 副 査 九州大学 教授 岡本 勇

論文審査の結果の要旨

アセトアミノフェン (N-acetyl-p-aminophenol; APAP)による肝障害は、欧米では最も頻度の高い急性肝不全の原因である。経口投与可能なピリドン誘導体であるピルフェニドン (Pirfenidone; PFD)は、抗線維化作用、抗炎症作用、抗酸化作用を有し、特発性肺線維症の治療に用いられている。本研究では、アセトアミノフェン誘発肝障害に対するピルフェニドンの効果について検討した。

マウスモデルでは、アセトアミノフェンによる血清ALTの上昇は、ピルフェニドン投与によって抑制された。申請者らはterminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick - end labeling (TUNEL)染色とpropidium iodide (PI)染色を同時に施行した。アセトアミノフェンは、中心静脈周辺のTUNEL陽性/PI陰性のネクローシスと、その後の出血を伴うTUNEL陰性/PI陽性のネクローシスを誘発し、過凝固状態および低酸素状態に関連する遺伝子発現を亢進させた。ピルフェニドンの投与によりこれらの所見は抑制された。ウエスタンブロッティングによる評価では、ピルフェニドンはc-Jun N-terminal kinase (JNK)のリン酸化を阻害したが、JNKをリン酸化するタンパクの発現には影響を及ぼさなかった。

結論として、TUNELとPIの同時染色は、アセトアミノフェンによるネクローシスを典型的なネクローシスと区別するのに有用であった。申請者らは、ピルフェニドンがJNKのリン酸化を直接阻害することより、TUNEL陽性のネクローシスを抑制し、結果としてアセトアミノフェン誘発肝障害を抑制することを明らかにした。ピルフェニドンはアセトアミノフェン誘発肝障害を予防する新たな選択肢として期待される。

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。なお本論文は共著者12名であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。