

論文審査の要旨

報告番号	総研第	354号	学位申請者	熊谷 公太郎
審査委員	主査	夏越 祥次	学位	博士 (医学)
	副査	堀内 正久	副査	谷本 昭英
	副査	原 博満	副査	門野 潤

Glycoprotein nonmetastatic melanoma B (Gpnmb)-positive macrophages contribute to the balance between fibrosis and fibrolysis during the repair of acute liver injury in mice

(Glycoprotein nonmetastatic melanoma B (Gpnmb)陽性マクロファージは急性肝障害モデルにおいて線維形成および溶解に寄与する)

Glycoprotein nonmetastatic melanoma B (Gpnmb)は障害された肝組織において、マクロファージに発現し、抗炎症に作用することが報告されている。我々はコリン欠乏アミノ酸置換食飼育ラット肝に早期に発現亢進する遺伝子群から Gpnmb を見出し、Gpnmb 高発現が抗線維化に作用することを報告したが、肝障害における Gpnmb 陽性マクロファージの役割は未だ明らかにされていない。そこで学位申請者らは、急性肝障害モデルにおける Gpnmb 陽性マクロファージの役割を明らかにすることを目的に研究を実施した。8 週齢の C57BL/6 マウスまたは Gpnmb 変異マウスに CCl₄(1ml/kg)を単回投与し、血清 ALT 値、組織学的所見、肝組織中サイトカイン、線維化関連分子の発現、Gpnmb の発現および局在を経時的に検討した。また、単離肝マクロファージの細胞表面マーカーおよび食食能を解析し、さらに食食および Gpnmb 発現が TGF- β 、MMP-13 発現に及ぼす影響を検討した。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- (1) CCl₄投与後 2 日目に血清 ALT 値、肝組織の障害範囲は最大となり、4 日目には血清 ALT 値は改善し、肝障害部位周囲にはマクロファージが著明に浸潤し、障害範囲も縮小していた。
- (2) CCl₄投与 2 日後にクロドロネートを腹腔内投与してマクロファージを欠損させると、肝障害が遷延化し、体重の減少を生存率の低下がみられた。さらに肝組織における TGF- β 、Coll α 1、MMP-9、MMP-13 発現が有意に低下し、星細胞の活性化および線維形成が抑制された。
- (3) CCl₄投与 4 日目および 6 日目に Gpnmb 発現が増強し、Gpnmb 発現は全て CD68 陽性マクロファージに認められた。
- (4) CD68 陽性マクロファージは CD11b 陽性に比して高い食食能を有し、CD68 陽性/Gpnmb 陽性マクロファージは CD68 陽性/Gpnmb 陰性マクロファージに比してより高い食食能を呈していた。
- (5) Gpnmb 変異マウスは野生型マウスに比して肝障害の程度には差を認めなかったが、活性化星細胞および線維形成が抑制され、MMP-9 および MMP-13 発現も有意に低下した。
- (6) 単離肝マクロファージは死肝細胞の食食によって TGF- β および MMP-13 の分泌が促進された。さらに肝マクロファージに siRNA を導入して Gpnmb 発現を抑制すると、MMP-13 の分泌が抑制された。

【結論及び考察】

本研究では、Gpnmb 陽性マクロファージは肝障害の修復過程において線維形成と溶解の両者に関与して傷害肝の再生・修復過程において重要な役割を果たしていることが示唆された。本研究の成果は、これまで肝実質細胞（肝細胞）に関する研究が主体であった肝再生研究において、肝非実質細胞であるマクロファージに着目して肝再生および肝再生不全の分子機構の一端を明らかにしたもので、急性肝不全に対する新規治療法開発の分子基盤の確立につながることも期待される。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。