

論文審査の要旨

報告番号	総研第 482 号		学位申請者	小牧 祐雅
審査委員	主査	堀内 正久	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	谷本 昭英	副査	宮田 篤郎
	副査	大脇 哲洋	副査	浅川 明弘

Hepatocyte growth factor facilitates esophageal mucosal repair and inhibits the submucosal fibrosis in a rat model of esophageal ulcer

(肝細胞増殖因子は、ラット食道粘膜傷害モデルにおいて食道粘膜修復を促進し、粘膜下線維化を抑制する)

内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) は食道病変に対して 3/4 周以上の粘膜下層剥離を伴うと有意に狭窄を引き起こすため、食道狭窄を防止する新規療法の開発が必要とされる。肝細胞増殖因子 (Hepatocyte growth factor: HGF) は劇症肝不全患者の血漿から強力な肝細胞分裂促進因子として最初に精製され、c-Met を介した上皮細胞の複数のサブセットの分裂促進因子又は細胞遊走促進因子として機能することが知られている。しかし、食道潰瘍の創傷修復に及ぼす HGF の影響はまだ解明されていない。そこで学位申請者らは、100% 酢酸 (30 μ l/body) を単回、下部食道・漿膜下に注入して誘導した Sprague-Dawley ラット (6 週齢) 食道潰瘍モデルを用いて組換えヒト HGF の食道潰瘍の修復及び狭窄に及ぼす影響を検討した。酢酸注入時に PBS または組換えヒト HGF (5 mg/mL, 0.2 mg/day) を、浸透圧ポンプを用いて腹腔内持続投与した 2 群において食道潰瘍での c-Met 発現、食道潰瘍作成後の継続的な体重の変化、食道潰瘍作成 7 日後の潰瘍面積・食道長・食道重量・病理組織所見・上皮細胞の増殖について検討した。また食道潰瘍作成後の狭窄に関しては、さらにメチルプレドニゾロン (mPSL, 40 mg/kg/day) を連日腹腔内投与した群を加え食道造影検査で評価し、線維化に関連する遺伝子発現における HGF の作用を real time PCR を施行し検討した。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- (1) 食道潰瘍作成 7 日後、潰瘍組織周辺の c-Met 遺伝子発現は HGF 投与群において PBS 投与群よりも有意に高かった ($p=0.011$)。
- (2) HGF 投与群では体重減少が有意に抑制され ($p=0.042$)、潰瘍面積が有意に縮小し ($p=0.049$)、食道の短縮が抑制され ($p=0.002$)、重量も低下した ($p=0.028$)。また、HGF 投与によって食道粘膜層が有意に肥厚し ($p=0.004$)、潰瘍辺縁における食道上皮細胞の増殖が促進された ($p<0.001$)。
- (3) HGF 投与群では PBS 投与群よりも有意に食道狭窄が抑制されていた ($p<0.05$) が、mPSL 投与群はコントロール群と比べ食道狭窄率に有意差がなかった。
- (4) HGF 投与群では PBS 投与群と比較し食道組織の線維化が有意に抑制され、Timp-1、Timp-2、MMP-2 及び MMP-9 の発現が有意に抑制された。

HGF は他臓器において炎症を抑制し、肝細胞における抗線維化作用を有することが既に知られている。本研究では外因性に HGF を投与することで食道潰瘍での炎症が抑制され、Timp の産生が抑制された結果、食道組織の線維化が抑制されたことが新たに示唆された。本研究は食道潰瘍ラットモデルで HGF が食道上皮修復を促進し、癒痕狭窄を抑制することを示すことができた世界初の報告である。HGF が食道 ESD 後癒痕狭窄予防に寄与し得る可能性を示した点で興味深い。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。