

論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第 号		学位申請者	松久保 眞
審 査 委 員	主 査	垣 花 泰之	学 位	博士 (医学)
	副 査	岡 本 康裕	副 査	大 塚 隆 生
	副 査	藏 原 弘	副 査	上 野 健太郎

The administration of hepatocyte growth factor prevents total parenteral nutrition-induced hepatocellular injury in a rat model

(ラットモデルに対する肝細胞増殖因子投与は、完全静脈栄養関連肝障害を予防する)

小児において長期の完全静脈栄養（以下 TPN）を必要とする症例は少なくない。しかしながら、長期の TPN は静脈栄養関連肝障害（以下 PNALD）を合併するリスクが高い。PNALD は脂肪肝や肝内胆汁うっ滞を生じ、肝不全に至ることもある。そのため PNALD の予防または治療法の確立は重要な課題である。一方で肝細胞増殖因子（以下 HGF）は、強力な肝細胞分裂促進因子であり、抗炎症作用、抗アポトーシス作用、組織修復など複数の生理活性を有していることが報告されている。PNALD に対する HGF の影響を述べた研究はなく、そのため学位申請者らは、絶食・TPN により PNALD ラットモデルを作成し、HGF の予防効果を動物実験で検討することを目的とした。中心静脈挿入術を施行された 8 週齢ラット 24 匹を絶食 TPN 管理とし、HGF 非投与群 (n=8, 以下 TPN 群)、低用量 HGF 投与群 (n=8, 以下 TPN+low dose HGF)、高用量 HGF 投与群 (n=8, 以下 TPN+high dose HGF) の 3 群に分けた。7 日間の観察期間の後に犠死し検体採取を行った。評価項目は血液生化学検査（肝機能・脂質）、肝臓の組織学的評価 (NAFLD activity score)、肝臓内脂質含有量、リアルタイム PCR 検査を行った。

本研究より以下の結果が導かれた。

- (1) 腸切除を伴わない 7 日間の TPN 管理によって、組織学的に脂肪肝を伴った PNALD を発症した。
- (2) HGF 投与群の NAFLD activity score は、TPN 群に比較して有意に低かった。
- (3) HGF 投与群の血清 ALB 値および血清脂質値は TPN 群に比較して有意に高かった。
- (4) HGF 投与群の肝臓細胞内含有的 Triglyceride 量は、TPN 群に比較して有意に少なかった。
- (5) HGF 投与群の肝組織における Caspase 9 の発現量は、TPN 群に比較して有意に減少した。
- (6) 肝組織内の IL-6 と TNF- α の発現量は各群で有意差を認めなかった。

腸切除を伴わない 7 日間の TPN によって組織学的に胆汁うっ滞を伴わない重度の脂肪肝が誘発された。本研究はこれまで報告されている HGF 投与の基礎研究と同様に血清 ALB の増加と血清脂質の増加また肝臓内 Triglyceride の減少認めた。この要因として HGF が内因性リポ蛋白 (VLDL) の合成を促進し、肝臓内の脂質を血液中に排泄する機序を高めていることが推測された。また HGF がアポトーシスのエンドポイントである Caspase 9 の発現を抑制し、PNALD による肝細胞のアポトーシスを抑制していることも脂肪肝を軽減する一因になっていると推測された。

本研究は、腸切除を伴わない 7 日間の TPN による PNALD の発症と HGF の静脈内投与による PNALD の発症の予防効果の検討を行なったものであり、その結果、腸切除を伴わない 7 日間の TPN は脂肪肝を誘発し、HGF の静脈内投与によって組織学的に脂肪肝の程度が減弱する結果となった。そのため HGF は PNALD における脂肪肝の予防に有効である可能性を示した点で非常に興味深い。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。