

| | | | |
|---------|---|---------|---------|
| 氏名(本籍) | いけ だ おさむ 池 田 治 (茨城県) | | |
| 学位の種類 | 博 士 (医 学) | | |
| 学位記番号 | 博 甲 第 4858 号 | | |
| 学位授与年月日 | 平成 20 年 11 月 30 日 | | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 | | |
| 審査研究科 | 人間総合科学研究科 | | |
| 学位論文題目 | Autonomic regulation of liver regeneration after partial hepatectomy in mice (肝再生における迷走神経の作用機序) | | |
| 主 査 | 筑波大学教授 | 博士 (医学) | 大根田 修 |
| 副 査 | 筑波大学准教授 | 医学博士 | 正 田 純 一 |
| 副 査 | 筑波大学准教授 | 博士 (医学) | 堀 哲 夫 |
| 副 査 | 筑波大学講師 | 博士 (医学) | 加 野 准 子 |

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

肝臓は多くの臓器と同様に、交感神経、副交感神経による二重支配を受けている。過去の報告から、自律神経系が肝再生に関与していることが示唆されているが、その作用機序は不明である。本研究の目的は、肝特異的自律神経遮断モデルを用い、自律神経と肝再生の関係を明らかにすること、自律神経による肝再生作用機序を解明することである。

(対象と方法)

C57B16/J マウス (雄, 8 週齢) を用いて、肝特異的迷走神経遮断モデル、肝特異的交感神経遮断モデルを作成した。コントロールとして開閉腹のみ施行した群を設定した。各群にて 70% 肝切除を施行し、48 時間後の肝再生を検討した。検討項目は肝体重比, mitotic index, PCNA labeling index, 細胞増殖シグナル (STAT3, Akt) である。さらに、アセチルコリン受容体 (AChR) のアゴニスト (Anabasin) / アンタゴニスト (Mecamylamine) を投与したマウスを用い、肝切除後の STAT3 を検討した。

また、肝細胞へ影響を及ぼすクッパー細胞について、クッパー細胞除去マウスを作成し、肝切除後の細胞増殖シグナルを検討した。さらに、クッパー細胞に対する ACh の作用を *in vitro* にて検討した。クッパー細胞をコラゲナーゼ灌流法にて採取、培養した。培地に ACh を添加し、培養上清中の IL-6 濃度、クッパー細胞の IL-6 mRNA を検討した。

(結果)

肝特異的迷走神経遮断にて肝再生が抑制されたが、肝特異的交感神経遮断では肝体重比に有意差を認めなかった。

迷走神経遮断により肝切除後 48 時間での肝体重比がコントロール群に比べ有意に低下した。また、肝切除後 24, 48 時間での PCNA labeling index, 肝切除後 48 時間での mitotic index が有意に低下した。細胞増殖シグナルでは迷走神経遮断により STAT3 のリン酸化が抑制されたが、Akt に有意な影響を認めなかった。AChR アゴニスト投与により迷走神経遮断にて抑制された STAT3 のリン酸化は回復した。一方、AChR ア

ンタゴニスト投与では迷走神経遮断と同様に STAT3 のリン酸化が抑制された。クッパー細胞除去マウスでは、肝切除後の STAT3 の活性が低下した。一方, Akt の活性には影響を与えなかった。ACh 添加にてクッパー細胞培養上清中の IL-6 濃度が上昇した。また, クッパー細胞の IL-6mRNA の強い発現を認めた。

(考察)

肝組織量の減少は, 迷走神経を介してクッパー細胞に伝わることに起因することが考えられる。即ち, クッパー細胞から IL-6 が放出され, 肝細胞の Jak-STAT3 経路を活性化する。その結果, 細胞増殖が惹起され, 肝再生が促進すると推測された。

本研究は, 迷走神経のクッパー細胞への作用に着目しているが, 類洞内皮細胞や星細胞への作用は不明であり, これらの作用の検討が必要と思われる。また, 迷走神経遮断が肝再生抑制に働くことを示したが, 迷走神経刺激が再生促進に働くかは未検討であり, 今後迷走神経刺激モデルでの検討が望まれる。

(結論)

肝部分切除後において, 迷走神経はクッパー細胞からの IL-6 放出を促進し, 肝臓における STAT3 を活性化することで, 肝再生を制御していると考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は, 迷走神経がクッパー細胞からの IL-6 分泌を促進することにより, 肝細胞の STAT3 が活性化され肝再生が生じることを明らかにした。今後の研究の進展に際して, IL-6 以外の因子の関与ならびにクッパー細胞以外の非実質細胞 (星細胞, 血管内皮細胞) の関与について, 肝再生に対してどのように影響を与えるのか, 詳細に検討されることが大いに望まれる。

学位論文審査会において, 審査委員全員出席のもとに最終試験を行い, 論文について説明をもとめ, 関連事項について質疑応答を行った結果, 審査委員全員によって合格と判定された。

よって, 著者は, 博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。