

氏名（本籍）	小川 光一		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第	7438	号
学位授与年月	平成 27 年 3 月 25 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	Interaction of Kupffer Cells and Platelets Determines the Severity of Ischemia-Reperfusion Injury in Steatosis (脂肪肝における虚血再灌流障害の重症度はクッパー細胞と血小板の相互作用に影響される)		
主査	筑波大学教授	医学博士	正田 純一
副査	筑波大学准教授	博士（工学）	山内 一由
副査	筑波大学講師	博士（医学）	加野 准子
副査	筑波大学講師	博士（医学）	矢藤 繁

論文の内容の要旨

(目的)

脂肪肝においては虚血再灌流障害が増悪することが報告されている。しかし、肝脂肪化の程度の差が肝機能障害に与える影響やメカニズムは不明である。これまでに小川氏の所属する研究グループは、生体蛍光顕微鏡（IVM）を用いた研究を行い、肝虚血再灌流障害がクッパー細胞と血小板の膠着・相互作用により引き起こされることを報告した。そこで本研究では、肝脂肪化の程度の差が肝虚血再灌流障害に与える影響について、クッパー細胞と血小板の相互作用の観点より検討した。

(対象と方法)

Wistar 雄ラットにコリン欠乏食を 2 週間、あるいは 4 週間給餌し、それぞれ軽度と中等度の脂肪肝モデルを作成した。正常肝を加えた 3 群を設定し、それぞれに全肝虚血を施した。人工呼吸管理下で開腹後、IVM を用いて肝類洞内動態をリアルタイムに観察した。観察は虚血前、再灌流後 30, 60, 120 分時に行い、クッパー細胞と血小板の膠着数、再灌流障害指標の一つである類洞灌流率、類洞内クッパー細胞数について評価した。クッパー細胞数は免疫染色でも測定した。また、肝障害の評価として血清肝逸脱酵素（ALT）、炎症性サイトカイン（IL-6）の測定、組織学的検査を行った。さらに、クッパー細胞数変化の要因として肝内脂肪酸組成に着目し、ガスクロマトグラフィーを用いて測定した。

(結果)

軽度の脂肪肝においては、正常肝に比較してクッパー細胞と血小板の膠着数が少なく、類洞灌流率は良好であった。血清 ALT 値、肝内 IL-6 値、組織学的所見などより虚血後変化は軽微であると考えられた。一方、中等度の脂肪肝においては、クッパー細胞と血小板の膠着数は多く、類洞灌流率も低下しており、虚血後の変化は高度であった。これらの結果より、虚血再灌流障害は正常肝に比べ軽度の脂肪肝で軽減し、中等度の脂肪肝で増悪し、これらの変化はクッパー細胞と血小板の膠着数と関連することが判明した。また、類洞内クッパー細胞数は、正常肝と中等度の脂肪肝に比較して、軽度の脂肪肝では有意に少ないことが観察された。IVM の観察においても、抗 ED2 抗体を用いた免疫染色においても同様であった。肝内の脂肪酸組成を分析したところ、パルミトレイン酸の比率が正常肝と中等度の脂肪肝に比較して、軽度の脂肪肝では高率であった。クッパー細胞数とは逆相関していた。

(考察)

小川氏の研究グループでは、肝虚血再灌流障害の発症には再灌流後早期からクッパー細胞と血小板が膠着・相互作用を来すことを報告してきた。本研究の成果は、脂肪肝においては、肝脂肪化の程度により類洞内クッパー細胞数が異なり、その数がクッパー細胞-血小板の相互作用にも影響していることを明らかにした点である。また、中等度の脂肪肝においては、類洞の狭小化や蛇行によりクッパー細胞と膠着する血小板との相互作用が増強し、虚血再灌流障害が増悪する病態も推測された。さらに、不飽和脂肪酸であるパルミトレイン酸の変動がクッパー細胞数の変化に関連することで、肝虚血再灌流障害の病態を修飾する可能性も示唆された。本研究により、脂肪肝における虚血再灌流障害には、脂肪肝におけるクッパー細胞と血小板の相互作用が重要であり、その相互作用は肝脂肪化の程度および脂肪酸組成により影響されることが明らかとなった。

審査の結果の要旨

(批評)

臨床医学では、脂肪肝の症例では周術期に虚血再灌流による肝機能障害が発症し易いことが知られているが、それに関する病態研究は少ない。本研究は、コリンメチオニン欠乏食によるラット脂肪肝モデルにおいて、軽度の脂肪肝では虚血再灌流障害が正常肝に比して少ないことを、一方、中等度の脂肪肝においては虚血再灌流障害が増悪することを見出した。そのメカニズムの一端として、同モデルにおけるクッパー細胞の数、クッパー細胞に対する血小板の膠着の程度、肝組織における脂肪酸組成の変化（パルミトレイン酸の増加）が重要な病態因子であることを実験的に明らかにした意義ある論文である。

平成 26 年 12 月 17 日の学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、さらに関連事項について質疑応答を行い、最終試験を実施した。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、小川氏は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。